



202927
A
N

UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO

**ESCUELA DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
INCORPORADA A LA UNAM**

**ESTUDIO BIBLIOGRAFICO DE ANTIBIOTICOS
BETA-LACTAMICOS DE
4a. GENERACION**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

**L I C E N C I A D A E N
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

P R E S E N T A

LETICIA MARTINEZ AZPEITIA

DIRECTOR DE TESIS:

LIC. SANTIAGO SALAZAR

MEXICO, D.F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Dios:

El Señor le contestó: "Hijo mío, mi querido hijo, yo te amo y nunca te he dejado. durante tus momentos de prueba y sufrimiento cuando tu has visto únicamente un par de huellas erá entonces cuando yo te cargaba".

A mis Padres:

Rodolfo y Leticia:

Por encauzarme en el correcto camino
de la vida, y brindarme su amor,
respeto y cariño.

A mis Abuelos:

Belén y en memoria de Vicente:

Por sus cuidados y ternura que me guiaron en
mi vida.

Luz María, Graciela y en memoria de Delfino:

Por su ejemplo de respeto y cariño.

A mis Tíos:

Vicente, Juan, Belén y en memoria de José Luis:

Por su amor e incondicional apoyo he podido
realizar este anhelo de superación ya que ustedes
son mis segundos padres.

Mil gracias

A ti Vicente:

Por tu amor, confianza y ejemplo que me impulsaron
a continuar con mis metas de superación para
realización personal y profesional.

A ti Rodolfo Agustín:

Por ser el motivo de mi existencia.

A Claudia y Heidi:

Por el amor sincero que nos une el cual
nos permite apoyarnos en los
momentos gratos y difíciles.

A Janeth, Belén y Vicente:

Como ejemplo a seguir.
De quien confío luchan y llegan a cumplir las
metas que se han propuesto y si ya las
cumplieron superarlas.

A Felo:

Por su amistad.

♦♦♦♦

A mis entrañables amigos:

Yocabeth y Griselda:

**Por los grandes momentos vividos en
nuestra formación.**

A Carmelita y Agustín:

Por su apoyo, respeto y cariño.

A Paula y Edmundo:

**Por el apoyo brindado para la
impresión de este trabajo.**

A mi Asesor Santiago Salazar:

**Por guiar mis inquietudes y
encauzarlas en la culminación de este
trabajo.**

A la Universidad Femenina de México

Al Honorable Jurado

OBJETIVOS

1) Recopilar información bibliográfica sobre el desarrollo de antibióticos beta-lactámicos de 4a. generación determinando el uso racional, riesgo-beneficio y RAM de dichos quimioterápicos.

2) Establecer una relación de estructura química actividad que permita determinar la eficacia y potencia en relación con antibióticos beta-lactámicos de generaciones anteriores.

INDICE.

1) OBJETIVOS	I
2) INTRODUCCION A LA QUIMOTERAPIA	1
3) ANTIBIOTICOS BETA-LACTÁMICOS	12
a) PENICILINAS	12
b) CEFALOSPORINAS	44
c) DESARROLLO DE BETA-LACTÁMICOS DE 4a. GENERACION	54
d) RELACION DE ESTRUCTURA QUIMICA-ACTIVIDAD	77
4) ANALISIS DE LA BIBLIOGRAFIA	78
5) CONCLUSIONES	79
6) BIBLIOGRAFIA	81

INTRODUCCION A LA QUIMIOTERAPIA.

Antecedentes.-

La idea y aun el intento de usar sustancias derivadas de microorganismos vivos para matar a otros (antibiosis) son casi tan viejos como la ciencia misma de la microbiología. De hecho, la aplicación de la antibióticoterapia, sin que fuese reconocida como tal, es mucho más antigua; hace más de 2500 años los chinos ya conocían las propiedades terapéuticas de la cuajada mohosa de soya para los forúnculos y otras infecciones del mismo tipo, que empleaban como tratamiento básico. A través de los siglos encontramos en la literatura médica numerosas descripciones de los resultados favorables obtenidos, en ciertas infecciones localizadas, con la aplicación de tierra y plantas diversas, muchos de las cuales eran probablemente fuente de mohos y bacterias productoras de antibióticos.

Pasteur y Joubert fueron los primeros investigadores que reconocieron la potencialidad clínica de los microorganismos como agentes terapéuticos y relataron sus observaciones y consideraciones en 1877.(1)

A finales del siglo pasado y a principios del siglo XX, se demostró la presencia en los cultivos bacterianos de varias sustancias antibacterianas; algunas fueron probadas clínicamente, pero su uso tuvo que ser abandonado debido a su alta toxicidad.

La época moderna de la quimioterapia de las infecciones comienza en 1936, con el uso clínico de la sulfanilamida. La edad de oro de la terapéutica antimicrobiana principia en 1941 con la producción masiva de la penicilina, compuesto descubierto en 1929, y la realización de los primeros ensayos clínicos.

Aunque los primeros descubrimientos de antibióticos se debieron a la venturosa casualidad, se ha procurado seguir, desde el descubrimiento de la estreptomocina por

Schatz, Bugie y Waksman (1944), (1) un metodo cuidadosamente planeado y trazado en forma científica para la investigación de nuevas sustancias de este tipo.

DEFINICION Y CARACTERES.-

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por microorganismos de diversas especies (bacterias, mohos, actinomicetos) los cuales reprimen la proliferación de otros microorganismos y en muchos casos los destruyen. Actualmente se conocen centenares de antibióticos los cuales presentan diferencias considerables en sus propiedades químicas, físicas, farmacológicas, en el espectro antibacteriano y en el mecanismo de acción. La mayor parte de los antibióticos han sido identificados químicamente y algunos se obtienen por síntesis.

Con la producción industrial de la penicilina en los primeros años de la década de los cuarentas se hizo posible la terapéutica antibiótica general.

PROPIEDADES DEL ANTIBIOTICO IDEAL:

La sustancia antibiótica debe tener las siguientes propiedades:

- Actividad antimicrobiana selectiva y eficaz.
- De preferencia bactericida, más que bacteriostático.
- Las bacterias no deben adquirir resistencia contra el antibiótico.
- Su eficacia antimicrobiana no debe reducirse notablemente por la acción de los líquidos orgánicos, exudados, proteínas plasmáticas y enzimas tisulares.
- La absorción, distribución, destino y eliminación deben ser tales que permitan alcanzar rápidamente y mantener por largo tiempo

concentraciones bactericidas en la sangre, tejidos y líquidos orgánicos (entre ellos el líquido cefalorraquídeo). (2)

CLASIFICACION Y MECANISMO DE ACCION.-

Los antibióticos actuales pueden clasificarse en varios grupos, tomando como base su mecanismo de acción (2)

- 1) Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana (penicilina, cefalotina, cicloserina, vancomicina, ristocetina y bacitracina).
- 2) Modificación de la permeabilidad de la membrana celular (polimixinas, colistimetato y los agentes antimicóticos de polieno, nistatina y anfotericina).
- 3) Inhibición de la síntesis de proteínas por sus efectos sobre los ribosomas (cloranfenicol, tetraciclinas, aminoglucósidos, los antibióticos macrólidos, eritromicina y oleandomicina, lincomicina y su congénere clindamicina).
- 4) Inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos (rifampicina, y ácido nalidíxico).
- 5) Antimetabolitos (sulfanamidas, trimetoprina, ácido aminosalicílico y sulfonas). (2)

RESISTENCIA DE LOS MICROORGANISMOS A LOS ANTIBIOTICOS.

La resistencia a un antibiótico entraña un cambio genético, estable y heredable de generación a generación. Puede actuar cualquiera de los mecanismos que resulten de la modificación en la composición genética bacteriana y de esta manera las bacterias pueden tornarse resistentes a los antimicrobianos por transducción, transformación o conjugación. Los primeros dos mecanismos participan, particularmente en la adquisición de la resistencia a en cocos grampositivos y los tres pueden intervenir en la resistencia de bacilos gramnegativos. (3)

Sea cual sea el mecanismo genético que intervienen en la adquisición de resistencia, las alteraciones básicas de sensibilidad o susceptibilidad guardan relación con lo siguiente:

- 1) Elaboración de enzimas metabólicas modificadas que actúan sobre los fármacos, como penicilinasas, cefalosporinasas y enzimas adenilantes, fosforilantes y acetilantes.
- 2) Modificación de la permeabilidad de la célula bacteriana respecto al fármaco.
- 3) Mayor concentración de un antagonista endógeno de acción farmacológica.
- 4) Modificación de la cantidad y/o características del receptor de unión del fármaco del compuesto a su blanco crítico. (3)

Transducción.- La adquisición de resistencia por este medio requiere la intervención de un bacteriófago que transfiera la resistencia de microorganismo resistente a uno no resistente.

Un fragmento de DNA que lleva el gen de resistencia se envuelve en la cubierta del fago y pasa de la bacteria que no posee resistencia lo que inactiva al quimioterápico.

Transformación.- Por este proceso, la célula bacteriana incorpora de su ambiente a uno o más genes formados por otra bacteria.

Conjugación.- Un importante mecanismo para la adquisición de resistencia a un fármaco es el paso de los factores de resistencia de un organismo a otro durante la conjugación. Esto requiere la intervención de un factor de resistencia (R) y el factor de transferencia (FTR).

El factor R un segmento extracromosómico de DNA (plásmido o episoma) que posee la información para la resistencia. La unidad FTR (también DNA) puede existir en combinación con el factor R y regula la transferencia del plásmido durante la conjugación. La presencia del factor R puede causar la modificación de los componentes del microorganismo de los cuales depende la susceptibilidad al fármaco o activar la síntesis de enzimas que transforman a los agentes antibacterianos en metabolitos inactivos. (4)

Tiene gran importancia que el factor R puede contener información para la resistencia a muchos fármacos y estos datos pueden adquirirse por una bacteria susceptible como un acontecimiento único. De manera principal, se ha comprobado que los bacilos gramnegativos se tornan resistentes a los fármacos por ese mecanismo. Entre los agentes antimicrobianos contra los cuales se produce resistencia por este método están las sulfonamidas, estreptomina, terramicina, cloranfenicol y penicilina.

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO.

No todos los casos de frustración de la terapéutica antimicrobiana son atribuibles a microorganismos resistentes al antibiótico.

Otros factores que conducen a serios problemas de respuesta negativa en tratamientos con quimioterápicos son: (3)

- 1) Demora en la implementación del tratamiento.
- 2) Administración de dosis subóptimas del compuesto antimicrobiano.
- 3) Alteraciones en el estado metabólico de los microorganismos que alberga el paciente:
 - a) El estado quiescente (durmiente) de las bacterias puede ser causa del fracaso del tratamiento con algunos fármacos que actúan sólo sobre células en activa proliferación.
 - b) La aparición de formas bacterianas variantes, entre ellas, formas con deficiencia en la pared celular (protoplastos, esferoplastos, y formas L) que puede invalidar la acción de agentes antimicrobianos que obran inhibiendo la síntesis de la pared celular.
- 4) La medicación y los procesos patológicos y fisiológicos que resultan de la infección, antagonizan la acción de algunos fármacos. Ejemplos, el cloranfenicol y las tetraciclinas antagonizan la actividad de las penicilinas; la acidez o la alcalinidad del medio puede alterar la acción de sustancias antibacterianas por disociación iónica.
- 5) En algunos casos, ciertas barreras hacen difícil o imposible que el medicamento llegue en concentraciones suficientes al sitio, como el sistema nervioso central, ojos y próstata.

REACCIONES ADVERSAS A PRODUCTOS QUIMIOTERAPICOS.

Las reacciones producidas por sustancias antiinfecciosas son de tres tipos generales. No hay diferencia de concepto entre efectos tóxicos y reacciones de hipersensibilidad causadas por antimicrobianos y otras clases de fármacos

Sin embargo, son más distintivas las alteraciones biológicas y metabólicas en el huésped, incluyendo alteraciones en la flora microbiana normal, infecciones sobreañadidas e interferencia con la nutrición. Estos efectos pueden provocarse en grados variables por la administración cualquiera de los antimicrobianos. (5)

Aunque la naturaleza de la infección determina en gran medida la clase de tratamiento antimicrobiano, hay factores propios del huésped, completamente ajenos a la enfermedad, que a veces son determinantes primarios, no sólo del tipo de fármacos que conviene emplear, sino también en la dosis, vía de administración, riesgo y carácter de los efectos adversos-resultado terapéutico. Entre estos factores está la edad, el fondo genético, el embarazo, la enfermedad concurrente, la alergia, las anomalías del sistema nervioso, la flora microbiana residente, las funciones hepáticas y renales, el balance electrolítico y los mecanismos de defensa del huésped. (6)

Edad.- Aunque la posología de muchos fármacos antimicrobianos puede calcularse según el peso o la superficie del cuerpo, la de otros, especialmente los que se excretan inalterados por la orina (penicilinas), es gradualmente influida por el estado de la función renal. La edad tiene un papel importante en el riesgo de algunas reacciones en la vía de administración y en el efecto terapéutico. (7)

La función renal es poco vigorosa en los recién nacidos, especialmente en prematuros y en ancianos. La madurez renal no se alcanza hasta el año de edad. En la

edad prolecta, la función glomerular, el gasto sanguíneo renal y la excreción tubular comienza su declinación.

La dosis de muchos agentes antimicrobianos, en especial, los que se excretan por el riñón en forma biológicamente activa, debe ser relativamente baja en el primer mes de vida, sobre todo en los niños prematuros; razonablemente mayor, en los niños consolidando su desarrollo orgánico y adecuada en personas de más de 50 años, aún en valores clínicos normales.

Por ser relativamente baja la secreción de ácido clorhídrico en el primer mes de vida y en la senectud (un tercio de los individuos entre los 60 y 90 años tienen aclorhiduria), la penicilina G administrada por vía bucal produce, en estos grupos, niveles del antibiótico mayores en la sangre que los esperados.

El tipo de reacción a un antimicrobiano está determinado por la edad en algunos casos. Como en el recién nacido cuyo hígado no contiene cantidad suficiente de glucuroniltransferasa, enzima que interviene en la biotransformación del cloranfenicol por conjugación con el ácido glucurónico.

La inmadurez del proceso de acetilación en el hígado del recién nacido expone a grandes niveles sanguíneos de sulfonamidas. Los dientes de los niños pequeños son muy susceptibles a tomar coloración parda y a la hipoplasia del esmalte con la administración de tetraciclinas en un período comprendido entre los dos meses y los dos años de edad. Trastornos en el crecimiento de los huesos pueden ser producidos en los niños por los antibióticos de este grupo.

FACTORES GENETICOS.-

La inactivación de la isoniacida por acetilación en el hígado esta determinada genéticamente. Si el individuo es deficiente de la deshidrogenasa del glucosa-6-fosfato, algunos compuestos antimicrobianos pueden causarle hemólisis aguda. Aunque la deficiencia es más frecuente entre los varones negros que entre la gente blanca, la hemólisis tiene, en ésta, mayor gravedad.

Causan anemia hemolítica en los individuos que padecen esta deficiencia, varias sulfonamidas, el cloranfenicol, la nitrofurantoina y la dapsona. También producen hemólisis estos fármacos en los pacientes con hemoglobina Zurich o con hemoglobina H.

EMBARAZO.-

Durante el embarazo existe un aumento en el riesgo de reacciones a algunos fármacos, tanto en la madre como en el feto.

La mayoría de estos fármacos atraviesan la barrera placentaria. (7). En el embrión hay el riesgo de que la estreptomycinina origine la pérdida de la audición en el feto. Las sulfonamidas y la isoniacida han producido lesiones en el feto. Las tetraciclinas administradas en la segunda mitad del embarazo, periodo en que se forma la corona de los dientes, causan daño en este órgano. Si la embarazada padece pielonefritis y es tratada con una tetraciclina, puede sufrir toxicidad hepática mortal.

ENFERMEDAD CONCURRENTE.-

La penicilina G y las sulfonamidas administradas por vía intramuscular o subcutánea se absorben en menor grado en pacientes diabéticos, de ello resulta que la concentración

máxima del medicamento en el plasma es menor y se alcanza más lentamente que en los individuos normales.

ALERGIA ATÍPICA.-

Las personas que tienen antecedentes de alergia atípica son muy propensas a contraer hipersensibilidad a los medicamentos antibacterianos, aún sin exposición previa. (3)

TRANSTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.-

Los pacientes con enfermedades del sistema nervioso, localizada o difusa, son más propensos a tener ataques que los individuos normales cuando se tratan con dosis masivas (40 a 80 millones de unidades diarias) de penicilina G. (5)

FLORA BACTERIANA INDÍGENA.-

Los microorganismos que causan sobreinfección son, por lo común, parte de la flora microbiana normal que habitan en el intestino y en las vías respiratorias superiores. El fracaso terapéutico o la recidiva en la faringitis causada por *Streptococcus pyogenes*, tratada con penicilina G pueden ser el resultado de la presencia en la faringe de *Stafilococcus aureus*, *Escherichia coli* *Pseudomona aeruginosa* o *Klebsiella*, productores de β -lactamasa. (5)

FUNCION HEPATICA.-

Los medicamentos antimicrobianos que son metabolizados o concentrados en el hígado pueden causar respuestas anormales a personas con función hepática alterada. Ejemplo, el

nivel sanguíneo de cloranfenicol se eleva en tales pacientes, que puede dar como resultado reacciones adversas o de intoxicación. En individuos que padecen cirrosis hepática o están convalecientes de hepatitis, pueden producirse efectos adversos, a las tetraciclinas administradas por vía bucal en dosis de 2g diarios. La vida media de la lincomocina aumenta a casi el doble si hay disfunción. Las penicilinas que se concentraron en el hígado, pueden faltar en la bilis o estar en cantidad reducida, si el paciente tiene enfermedad hepática. (7)

FUNCION RENAL.-

La función renal es uno de los principales determinantes de la respuesta a los medicamentos antimicrobianos. (8)

Los fármacos que son eliminados, casi totalmente, por el riñón incluyen a las penicilinas, cefalosporinas, aminoglucoídos, vancomicina, colistina y polimixina. Las tetraciclinas se eliminan por el riñón en varios grados, lo que determina la intensidad de la toxicidad, cuando hay disfunción renal. Las cantidades de eritromicina y lincomocina excretadas por la orina son pequeñas; las de ácido aminoalícilico y de isoniacida son grandes.

MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUESPED.-

Probablemente el factor más importante en la determinación de la eficacia terapéutica de los agentes antimicrobianos es el estado de que guardan los mecanismos de defensa del huésped, así como los factores humorales.

La insuficiencia del tipo, cantidad y calidad de las inmunoglobulinas, la hipersensibilidad tardía alterada y la fagocitosis ineficiente, actuando con independencia o en variada combinación, puede redundar en fracaso terapéutico de los quimioterápicos o en una disminución de su eficiencia. (2)

Frecuentemente se olvida que la actividad normal de los mecanismos de defensa, es absolutamente necesaria, para la eficacia terapéutica de todos los fármacos antimicrobianos. Los bacteriostáticos nunca, por definición, erradican totalmente los microorganismos susceptibles.

La experiencia clínica indica, que aun, los antibióticos bactericidas, requieren del análisis de la actividad de las defensas humerales y celulares para la extinción de las bacterias patógenas.

ANTIBIOTICOS BETA-LACTAMICOS

PENICILINAS.-

Las penicilinas son uno de los antibióticos más importantes. Su descubrimiento fue enteramente fortuito, pero su perfeccionamiento y sus aplicaciones terapéuticas son el resultado de un programa bien planeado y diestramente realizado, que trajo uno de los mayores adelantos en la terapéutica. Al principio, se obtenían las penicilinas en cubas de fermentación. Después, mediante operaciones químicas efectuadas con su molécula, se han producido gran número de congéneres naturales y semisintéticos y hoy se obtienen penicilinas como fármacos muy valiosos.

HISTORIA.-

En 1928, estudiando cepas de estafilococos en el laboratorio del St. Mary's Hospital, en Londres, Fleming observó que un mohó que había contaminado uno de sus cultivos causaba lisis de las bacterias que lo circundaban. Cultivando en caldo aquel hongo, se mostraba notablemente inhibitorio y bactericida in vitro, de varios microorganismos. Como el mohó pertenecía al género *Penicillium*, Fleming dió el nombre de penicilina a la substancia antibacteriana producida por mohó.

Diez años después, la penicilina adquirió la categoría de fármaco de acción general en el organismo humano, merced a los brillantes y concentrados trabajos de un grupo de investigadores, dirigidos por H. W. Florey, en la Universidad de Oxford. Iniciados en 1939, los vigorosos trabajos sobre la biosíntesis de la penicilina y sobre la extracción de esta de los cultivos de caldo, llevaron en unos cuantos meses el descubrimiento de las propiedades químicas, físicas y farmacológicas del antibiótico.

En mayo de 1940, el material bruto, de que entonces se disponía, produjo efectos maravillosos cuando se administró por vía parenteral a ratones infectados experimentalmente con *Streptococcus* sp. No obstante los grandes obstáculos en la producción de laboratorio, se reunió en 1942 cantidad suficiente de penicilina para el ensayo terapéutico en varios pacientes extremadamente graves con infecciones estafilocócicas y estreptocócicas refractarias a toda otra terapéutica.

En aquel tiempo, la penicilina amorfa bruta contenía no más de 10 por 100 del antibiótico puro y se necesitaban unos 100 litros de caldo de cultivo de moho para extraer la dosis que se administraba a un enfermo en 24 horas.

Herrel (1945) cuenta que el grupo de Oxford empleaba las silleas de cama para cultivar el *Penicillium notatum*. El caso número 1 en el informe de 1941, de Oxford, fué el de un policia que padecía una grave infección mixta de estafilococos y estreptococos. Fue tratado con penicilina y alguna de ella había sido recuperada en la orina de otros pacientes a quienes se había dado el fármaco.

De ahí que un profesor de Oxford definía la penicilina como una notable substancia cultivada en silleas del enfermo y purificada mediante el paso por la fuerza del policia de Oxford. (9)

En el año de 1942, se entregaron para uso medicinal 122 millones de unidades de penicilina. Los primeros ensayos clínicos se efectuaron en la Universidad de Yale y en la clínica Mayo con maravillosos resultados.

En la primavera de 1943, se habían tratado ya 200 enfermos con el antibiótico. Los resultados fueron tan impresionantes que el jefe de sanidad del ejército autorizó el ensayo del nuevo medicamento en un hospital militar.

Pronto fue adoptada la penicilina en los servicios médicos de las fuerzas armadas en los Estados Unidos. En el verano de 1943, se publicaron los resultados de 500 casos (National Research Council 1943).

La fermentación en profundidad para la biosíntesis de penicilina método ideado y perfeccionado por el laboratorio de Investigaciones de la Región del Norte, del departamento de Agricultura, en Peoria (Illinois) fue el adelanto decisivo para establecer la producción del antibiótico en gran escala. De una producción de unos cientos de millones de unidades al mes, cuando se puso en práctica el nuevo método se llegó en enero de 1949 a producir 800,000 millones de unidades. La producción anual del medicamento aumentó de 222 billones de unidades en 1950 a 562 billones de unidades en 1957. La primera penicilina comercial costaba varios dólares por 100,000 unidades, dosis que hoy cuesta unos centavos.

ORIGEN.-

En los primeros años de su producción, toda la penicilina se obtenía de subcultivos de la cepa original de Fleming. La apremiante necesidad de fabricar el antibiótico en gran escala durante la Segunda Guerra Mundial impulsó la vigorosa búsqueda en todo el mundo de otras especies de *Penicillium* que produjera penicilina. Además se estudiaron las cepas mutantes producidas espontáneamente o por medios artificiales (exposición a los rayos X). Una de las mejores cepas obtenidas en el cultivo de un mohó del melón cantalupo. Sometida a esta cepa a intensa selección, se obtuvo para su uso industrial el *Penicillium chrysogenum* Thom, NRRL 1954 B 25. (9)

La exposición de este mohó a los rayos X produjo un mutante que generaba un alto rendimiento de penicilina (X-1612). La producción de antibióticos fue aumentada en múltiple grado cultivando el mohó líquido de maceración del maíz, un subproducto de la industria de este cereal.

QUÍMICA.-

La estructura básica de las penicilinas, es el anillo tiazolidínico (A) unido a un anillo beta-lactámico (B) al cual está unida una cadena lateral (R). El núcleo de la penicilina es la base estructural principal de su actividad biológica, la transformación metabólica o la alteración química de esta porción de la molécula le hace perder toda eficacia antibacteriana importante.

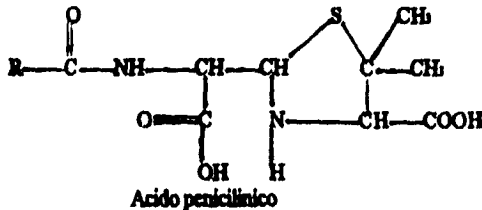
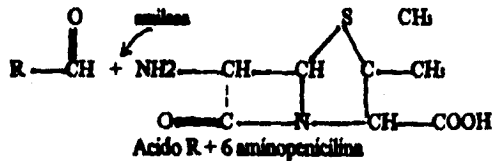
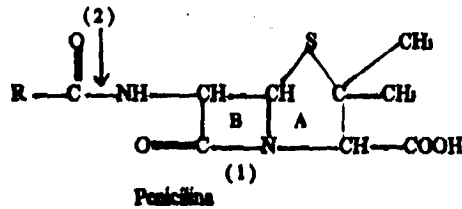
Estructura de la penicilina G y productos de su hidrólisis enzimática: (9)

A: Anillo tiazolidina

B: Anillo beta lactámico

1). Sitio de acción de la penicilinasas

2). Sitio de acción de la amidasa



Intentando sintetizar penicilina, la dificultad principal es el cierre del anillo beta-lactámico. El ácido penicilínico, derivado de cadena abierta, era el producto de esfuerzos iniciales; los intentos para cerrar el anillo sólo produjeron el derivado isómero, ácido penicilínico. Aunque se ha logrado el cierre del anillo beta-lactámico, sólo se ha obtenido una supuesta síntesis de penicilina y el proceso carece de aplicación comercial. La biosíntesis de la penicilina y la síntesis del ácido 6-aminopenicilínico, punto de partida para las penicilinas semisintéticas sigue siendo el método corriente utilizado en terapéutica.

TERMINOLOGIA.-

Penicilina es el término genético de un grupo de sustancias naturales y semisintéticas de carácter antibiótico. Ya en 1943 se vio que la penicilina preparada en Estados Unidos era diferente de la obtenida en Inglaterra. Pronto se demostró que la penicilina estadounidense tenía en la cadena lateral un grupo pentenilo. Por haberse descubierto otras penicilinas naturales, fue preciso establecer una nomenclatura. En Estados Unidos, se emplearon letras mayúsculas para designar las diferentes penicilinas naturales (F K K) fueron objeto de estudios clínicos y resultaron inferiores a la benzil penicilina G. (10)

PENICILINAS SEMISINTÉTICAS.-

Se obtienen incorporando precursores específicos a los cultivos del moho, por modificación química de la molécula de las penicilinas naturales o por síntesis a partir del ácido 6-aminopenicilínico. (2)

El compuesto se produce ahora en grandes cantidades con la ayuda de una amidasa de *Penicillium chrysogenum*.

Esta enzima rompe la unión peptídica por virtud de la cual la cadena lateral de la penicilina se une al ácido 6-aminopenicilínico.

SOLUBILIDAD DE LA PENICILINA G.-

Las sales potásica y sódica de la penicilina G son estables durante meses en estado seco y a temperaturas ordinarias. Las soluciones amortiguadoras se conservan en refrigerador por varios días. Las suspensiones acuosas de penicilina G .procainica son estables por varios meses a temperatura inferior a 25°C. Los preparados comerciales de la penicilina G benzatínica son estables a temperaturas ordinarias durante dos años, por lo menos.

POTENCIA DE LA PENICILINA.-

La Conferencia Internacional para la Normalización de la Penicilina, celebrada en 1944, adoptó un sistema para expresar la potencia de la penicilina con procedimientos de ensayo del antibiótico y un patrón internacional de penicilina.

Este patrón prototipo es un ejemplo de penicilina G sódica cristalizada y la unidad internacional de penicilina es, por definición, la actividad penicilínica específica contenida en 0.6 mg. del patrón prototipo. (2)

Un miligramo de penicilina G sódica pura equivale a 1667 unidades.

Por las diferencias en peso molecular, las sales de penicilina distintas de la sódica tienen diferentes valores en unidades; por ejemplo, 1.0 mg de penicilina G potásica pura equivale 1595 unidades.

La dosificación y potencia antibacteriana de las penicilinas semisintéticas suelen expresarse en peso de sustancias.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA.-

Hay varios factores que influyen en la actividad de la penicilina y que tienen importancia en la terapéutica, en el bioensayo y en la determinación de la sensibilidad de las bacterias. La estabilidad del antibiótico influye evidentemente en la potencia. (10)

La penicilina G es inestable en solución ácida; siendo estable, en los límites de pH de los líquidos corporales en donde prácticamente muestra su máxima actividad. Las variaciones en la composición del medio de cultivo influyen poco en la potencia del medicamento determinado in vitro.

La mayoría de los componentes de los tejidos, la sangre y el pus, no interfieren en grado notable. No se conoce ningún antagonista estructural de la penicilina. Aunque la albumina del plasma forma con la penicilina un complejo inactivo, la intensidad del enlace no es suficiente para atenuar la acción del antibiótico in vivo. La penicilinasas inactiva rápidamente algunas formas del antibiótico, entre ellas la penicilina G. (11)

La densidad de la población bacteriana y el tiempo de la infección influyen en la actividad de la penicilina G.

Esta es de cientos a varios miles de veces más potente contra pequeños inóculos bacterianos. Varios factores determinan esta influencia del tamaño del inóculo entre ellos el mayor número de microorganismos relativamente resistentes, la cantidad de penicilinasas producida y la fase del crecimiento del cultivo.

La intensidad y la duración del tratamiento necesario para curar o hacer abortar infecciones experimentales en animales aumentan con la duración de la infección.

El motivo principal es que las bacterias ya no se multiplican tan rápidamente como en una infección reciente y el antibiótico es mucho más activo contra bacterias en fase logarítmica de proliferación y no tienen ningún efecto, sobre microorganismos en la fase de retardo.

EFFECTOS DE PENICILINA G SOBRE LOS MICROORGANISMOS.-

La penicilina G es muy efectiva in vitro contra muchas especies (pero no contra todos) de cocos gramnegativos y grampositivos. Entre los estreptococos, los grupos A,C,G,H,L y M son muy susceptibles; los grupos B,E,F,K y N son moderadamente susceptibles.

La mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* eran muy sensibles a la penicilina G cuando este antibiótico empezó a usarse en terapéutica, pero en el curso de los años se han producido en creciente número cepas resistentes al fármaco. En la actualidad, por lo menos de 15 a 20 por 100 de los estafilococos aislados de individuos fuera de los hospitales son totalmente resistentes a la penicilina G; en los pacientes hospitalizados, la frecuencia de tales cepas es de 90 a 95 por 100. Los gonococos son, en general, sensibles a la penicilina G. (2)

La continua exposición de este microorganismo al antibiótico ha causado alguna disminución de la sensibilidad (Sparting 1972). Un porcentaje corto de cepas proliferan in vitro en concentraciones de 0.1 a 1.0 unidad de penicilina G por/ml; antes todas las cepas eran inhibidas por 0.06 unidades o menos por mililitro. Los meningococos son muy sensibles a la penicilina G. Los neumococos de todos los tipos serológicos, en general, son muy sensibles a la penicilina G, sin embargo, ya se están obteniendo cepas que son menos sensibles.

Aunque una vasta mayoría de cepas de *Corynebacterium diphtheriae* son sensibles a la penicilina G, algunas son muy resistentes. Lo mismo puede decirse del *Bacillus anthracis*. Las especies del género *Clostridia*, *Streptobacillus* (*Haverhillia*) *moniliformis*, *Pasteurella multocida* y *Listeria monocytogenes* son inhibidos por la penicilina G.

La mayoría de las especies de *Leptospira* son medianamente susceptibles al fármaco. Uno de los microorganismos más sensibles es el *Treponema pallidum*.

Ninguna de las penicilinas es efectiva contra amibas, plasmodios, rickettsias, hongos y virus.

Aunqu  muchas especies de bacilos gramnegativos son resistentes a cantidades relativamente pequeñas de penicilina G, algunas son afectadas por concentraciones medianas o altas. La inmensa mayoría de cepas de *Proteus mirabilis* son inhibidas por (10 mg/ml o menos de quimioterapico según un estudio de Weinstein y colaboradores (1964)). (6)

La mayoría de las cepas de *Escherichia coli*, todas las de *Salmonella* y *Shigella* y muchas cepas de *Enterobacter* (*Aerobacter*) *aerogenes* y *Alcaligenes faecalis* son susceptibles a concentraciones altas de penicilina G alcanzadas en la sangre por la administración perenteral de dosis muy grandes.

EFFECTOS DE LA PENICILINA EN LA PRODUCCION DE ANTICUERPOS.-

El tratamiento con penicilina G de la neumonía por neumococos en el hombre no interfiere en la formación de anticuerpos y aglutininas que protegen al ratón contra los neumococos. En cambio, es frecuente que la terapéutica penicilínica temprana en infecciones por estreptococos inhibe la formación de anticuerpos específicos. La penicilina impide totalmente la formación de la M-nucleoproteína tipo-específico (anticuerpo bactericida) y reduce frecuentemente la frecuencia e intensidad de formación de antiestreptolisina y antiestreptocinasa en pacientes de escarlatina. Estos fenómenos estorban el diagnóstico retrospectivo de laboratorio en infecciones por *Streptococcus pyogenes*. (10)

MECANISMO DE ACCION DE LA PENCILINA.-

Una capa de la pared celular de gérmenes tanto gramnegativos como grampositivos está formada por peptidoglicano. Esta macromolécula compleja proporciona estabilidad mecánica rígida, por virtud de su estructura con muchos enlaces cruzados en forma reticular.

En una dirección van las tiras de glicano-alternando con dos moléculas de dos aminoazúcares (N-acetilglucosamina y su éter 3-o-D ácido láctico, el ácido N-acetilmurámico). (10)

Péptidos de composición característica para especies microbianas individuales forman la otra dimensión y efectúan los enlaces cruzados de las tiras de glicano. En *Estafilococcus aureus*, unidades de tetrapéptidos están fijadas a residuos de ácido acetilmurámico y cadenas de pentaglicina hacen el puente entre las porciones tetrapéptidas de tiras vecinas.

La biosíntesis del peptidoglicano suele considerarse en tres etapas. La primera, precursora, tiene lugar en el citoplasma. El producto, uridindifosfato (UDP) de acetilmuramilpentapéptido, un nucleótido, se acumula en la célula cuando se inhibe etapas subsiguientes de síntesis; el descubrimiento de esta acumulación fue una etapa importante para aclarar el mecanismo de acción de la penicilina. (12)

Durante las reacciones de segunda etapa, UDP-acetilmuramil-pentapéptido y UDP-acetilglucosamina se activan con la liberación de los nucleótidos de la uridina, para formar un largo polímero. El azúcar pentapéptido se une primero por un puente de pirofosfato a un fosfolípido en la membrana celular.

Se añade entonces el segundo azúcar seguido por la adición de cinco residuos de glicina como rama del heteropentapéptido. Así se forma la primera mitad del enlace cruzado de pentaglicina.

La unidad completa se separa entonces del fosfolípido unido a la membrana, reacción que es inhibida por la vancomicina y la ristocetina. Para que produzcan más reacciones

sintéticas, el fosfolípido de la membrana, que ahora se halla en forma de un pirofosfato, tiene que desfosforilarse.

La bacitracina parece fijar el pirofosfato lipídico e inhibe esta reacción.

La tercera etapa, final incluye completar el enlace cruzado.

Esto se logra por una reacción de transeptidación que tiene lugar por fuera de la membrana celular.

El residuo de glicina terminal del puente de pentaglicina está unido al cuarto residuo del pentapéptido (D-alanina), liberando el quinto residuo (también D-alanina). Esta reacción es sensible a las penicilinas y las cefalosporinas. Quizá sorprenda un hecho que los estereomodelos revelen que la conformación de la penicilina es muy similar a la de la D-alanil-D-alanina.

La transeptidasa probablemente es acetilada por la penicilina; parece formarse la enzima penicilolasa con rotura del enlace -CO-N- del anillo beta-láctámico. (10)

Las paredes celulares de microorganismos gramnegativos son más complejas que las correspondientes de los grampositivos. Sin embargo la estructura de peptidoglucana es similar, como lo es la acción básica de la penicilina. Por lo tanto, no se explican fácilmente algunas diferencias importantes de sensibilidad de bacterias, como tampoco la eficacia de las penicilinas y las cefalosporinas con mayores espectros antimicrobianos.

Barreras de permeabilidad pueden brindar explicaciones, así como otros lugares todavía no identificados de acción farmacológica.

Privada de su rígida pared celular, la célula bacteriana pierde la protección que requiere su elevada presión osmótica intracelular y como consecuencia la lisis de la membrana celular y la muerte.

En un medio isoosmótico con el líquido intracelular bacteriano, es posible que puedan sobrevivir formas con pared celular deficiente (protoplastos o esteroplastos) y que tales formas expliquen algunos fracasos de la terapéutica penicilínica, a pesar de un alto nivel de sensibilidad inicial de los microorganismos por el antibiótico.

Hay otros corolarios de estos estudios mecanísticos que tienen importancia clínica. Como la penicilina carece de efecto sobre las paredes celulares ya existentes; las bacterias tienen que estar multiplicando para que pueda manifestarse su acción bactericida.

Así, algunos agentes bacteriostáticos pueden antagonizar los efectos mortales de la penicilina. La recuperación de la inhibición de la síntesis causada por la penicilina es lenta. La continuación de la acción bactericida durante intervalos "sin penicilina" en la terapéutica con administración intermitente del fármaco puede ser un factor importante del éxito de tales planes de dosificación. Aunque la penicilina no necesita forzosamente ser empleada en forma continua, el tiempo total durante el cual persisten concentraciones plasmáticas eficaces, es un factor importante del éxito o el fracaso de la terapéutica.

RESISTENCIA DE LAS BACTERIAS A LA PENICILINA.

Al extenderse el uso de la penicilina G, el problema de la resistencia bacteriana ha adquirido gran importancia clínica.

Algunos microorganismos no han adquirido resistencia en grado significativo, aunque infecciones causadas por ellos han sido tratadas con este antibiótico por más de 40 años entre ellos se encuentran Neumococos y el *Streptococo pyogenes*.

El porcentaje de estafilococos resistentes a la penicilina aumentó rápidamente después de la introducción del antibiótico en terapéutica.

Por ejemplo, Finland y colaboradores (1953) comprobaron que 85 por 100 de 120 cepas de estafilococos examinados para determinar la sensibilidad a la penicilina antes de 1946 eran inhibidas por 0.04mg, mientras que sólo el 25 por 100 de 141 cepas estudiadas en el periodo 1948-1949 eran sensibles a esta concentración. En la actualidad casi todos los estafilococos adquiridos en medio intrahospitalario son resistentes a la penicilina G.

MECANISMO DE RESISTENCIA A LA PENICILINA.-

La base principal de la resistencia a la penicilina, ya se trate de resistencia natural o adquirida in vivo, es la producción de la penicilina que describieron por primera vez Aloraham y Chain (1940).

La penicilinasas, es una beta-lactamasa, que rompe el anillo beta-lactámico de la penicilina G, y de algunos congéneres entre los átomos C y N para formar ácidos penicilínicos.

Esta enzima la elaboran cierto número de microorganismos diferentes, incluyendo estafilococos resistentes a la penicilina, diversas especies de Bacillus, Escherichia coli, Escherichia aerogenes, Bacteroides, Proteus, Pseudomonas aeruginosa y Mycobacterium tuberculosis. Los microorganismos grampositivos que producen penicilinasas pueden desarrollar esta propiedad adquiriéndola de un plásmido que la incorporó por transducción; en bacterias gramnegativas la capacidad de producir esta enzima guarda relación con la presencia de un factor R adquirido por conjugación. (12)

Algunas beta-lactamasas son enzimas totalmente intracelulares, mientras que ciertas bacterias pueden secretar por lo menos una parte de la enzima liberándola hacia el medio que las rodea. Las beta lactamasas son de ambos tipos, constitutivos e inducibles.

MECANISMOS DE RESISTENCIA POR BETA - LACTAMASAS.-

La resistencia antibiótica en las bacterias ha sido parte de la terapéutica antibacteriana a partir del descubrimiento de la penicilina en 1940 y, desde ese momento, se ha convertido en una consideración de creciente importancia dentro de la antibioticoterapia.

Los mecanismos por los cuales las bacterias resisten los efectos destructivos de los antibióticos son muchos y variados, según el antibiótico y el microorganismo

involucrados, pero pueden ser reunidos en dos grandes grupos: enzimáticos y no enzimáticos.

La resistencia no enzimática resulta de la capacidad intrínseca de la célula bacteriana para interferir en el proceso por medio del cual el antibiótico actúa. Esto lo realiza en alguna de las tres formas siguientes: (13)

1) La célula bacteriana puede disminuir la permeabilidad de la membrana celular al antibiótico, impidiendo de esta forma, la interacción con los sitios de acción dentro de la pared celular.

Esto ocurre fundamentalmente en las bacterias gramnegativas, que tienen una compleja capa externa de lípidos.

Este tipo de resistencia intrínseca se relaciona principalmente, con las bacterias gramnegativas, en las cuales la estructura de la pared celular es más compleja que en los microorganismos grampositivos, y ha demostrado ser un mecanismo de resistencia particularmente importante para *Pseudomonas aeruginosa*. (13)

2) El segundo mecanismo de resistencia no-enzimática tiene que ver con la alteración de las "proteínas ligadoras de penicilina (PLP) en la membrana bacteriana".

La unión de los antibióticos beta-lactámicos, tales como las penicilinas o cefalosporinas, a estas proteínas específicas inhibe la síntesis de la pared celular y otorga a los antibióticos su actividad antibacteriana.

La evidencia clínica de PLP alteradas ha mostrado que la resistencia se da en el caso de la metocilina para cepas resistentes de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoeae* (pocas) y *Streptococcus pneumoniae*.

Las PLP alteradas son probablemente, junto con disminución de la permeabilidad de la membrana celular, en parte responsable de la resistencia en *Pseudomonas*. (13)

3) La tolerancia es el tercer mecanismo no enzimático, y se define como una disociación entre la acción inhibitoria y la acción letal de una droga bactericida.

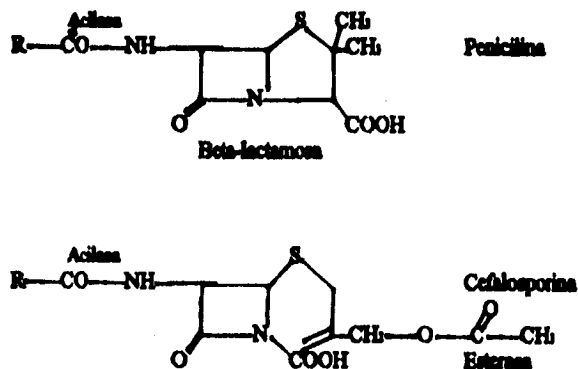
Algunos fracasos en el tratamiento de infecciones por *Estafilococcus aureus* meticilino-resistentes y cepas de *Streptococcus* del grupo D han sido atribuidos a la tolerancia y, aunque, no se conoce el mecanismo preciso se piensa que la tolerancia es causada por una disminución en la actividad de autolisina del antibiótico que, normalmente tendría como resultado la lisis y muerte de la célula bacteriana, después de haber sido expuesta a un beta-lactámico. (13)

De los tres mecanismos enzimáticos de resistencia (Fig 2) (13), la elaboración de beta-lactamasa es el más importante, a causa de su frecuencia relativa y su capacidad para inactivar muchos antibióticos.

Las beta-lactamasas, por otro lado, hidrolizan la unión amídica dentro del anillo beta-lactámico, destruyendo en forma irreversible la parte fundamental de la molécula.

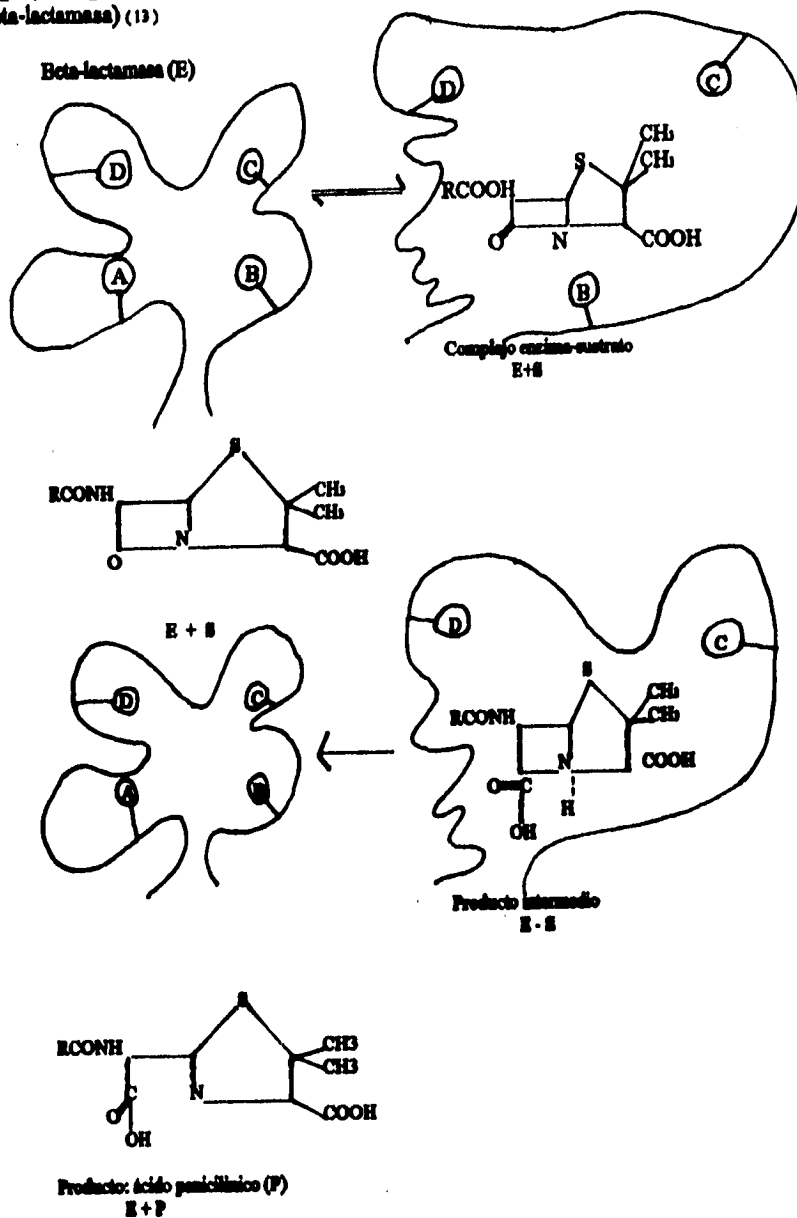
Años de investigación han demostrado que muchas bacterias grampositivas y gramnegativas tienen beta-lactamasa; el mecanismo preciso de interacción entre la enzima y el anillo beta-lactámico es la de acetilación, es decir una reacción de hidrólisis.

(Fig 2) - Lugares de ataque enzimático en penicilinas y cefalosporinas (solo aquellas cefalosporinas con un grupo acetoximetil en la posición C-3 son sensibles a las esterazas).



Las beta-lactamasas no poseen una conformación rígida, esto hace que la enzima, denominada "Flexible" alise el sitio activo de enlace con el sustrato beta-lactámico (fig 3) (13), induciendo, de esta forma, un cambio en la conformación. Esto da como resultado un complejo enzima-sustrato reversible, que es seguido por la producción de una enzima acilada. Entonces, tiene lugar una reacción irreversible que libera el anillo beta-lactámico ahora abierto e inactivo y regenera la enzima activa.

(Fig 3) - Diagrama del concepto de ensamble entre un sustrato (Penicilina) y una enzima (beta-lactamasa) (13)



BETA LACTAMASAS DE IMPORTANCIA CLINICA.

Pueden ser caracterizadas sobre la base de la transmisión genética. Por ejemplo las beta-lactamasas estafilocócicas son plasmídicas; son exoenzimas o enzimas ligadas a la membrana externa y tienen la capacidad de ser inducidas en presencia del antibiótico.

(14)

Las beta-lactamasas asociadas con *Enterobacterias-Hemophilus sp* y *Neumococo*, gonorrhoea son de origen plasmídico, se encuentran en el espacio periplásmico y son independientes de la concentración antibiótica, es decir constitutivas. (14)

Las cepas de *Klebsiella spp* poseen enzimas cromosómicas en el espacio periplásmico que son constitutivas, producidas en forma permanente.

Enterobacter spp y *Citrobacter spp* se han vuelto cada vez más importantes en los últimos años y se asocian con beta-lactamasas cromosómicas en el espacio periplásmico que son inducibles o pueden ser producidas constitutivamente como consecuencia de la depresión del control de su producción.

Otras enzimas cromosómicas, periplásmicas, inducibles se encuentran en *Pseudomonas aeruginosa*, otras *Pseudomonas spp* y otros géneros tales como *Proteus sp.* (14)

TRANSFERENCIA DE RESISTENCIA.

Las beta-lactamasas plasmídicas son de una importancia clínica particular, porque pueden transferir resistencia no solo a bacterias de su propia especie, sino también a bacterias de diferentes géneros.

Elas tienen también la capacidad de conferir a la bacteria una resistencia múltiple, a tres, cinco y, en algunos casos a más de nueve antibióticos.

La transferencia de resistencia entre bacterias de la misma especie o entre diferentes géneros se logra a través de uno de estos tres mecanismos. (15)

1) El primer método de transferencia es la conjugación, en el cual una bacteria resistente transfiere la información genética necesaria a una bacteria sensible por medio del contacto directo a través de un puente citoplasmático. Esto ocurre en unos pocos minutos y es importante el hecho de que una sola bacteria resistente pueda transferir la información necesaria a una gran cantidad de microorganismos sensibles en un lapso de tiempo muy corto. (15)

2) La segunda forma de transferencia, la transducción, hace innecesario el contacto celular directo, ya que la información requerida es llevada a través de un virus bacteriano o bacteriófago. Una vez que el bacteriófago ha entrado y se ha reproducido dentro del huésped bacteriano, la subsiguiente ruptura de la célula huésped libera muchos bacteriófagos que contienen plásmidos R. Estos pueden infectar otras bacterias del mismo o de distinto género que entonces, adquieren resistencia antibiótica plasmídica. (15)

3) La transformación es el tercer método para diseminar información genética y consiste en la incorporación de ADN exógeno al cromosoma huésped. Si el ADN codifica resistencia antibiótica, esta es transmitida a la bacteria huésped. (15)

4) Un cuarto método de transferencia de información genética, recientemente descubierto, la transposición, se ha agregado a la información sobre beta-lactamasa (plasmídicas).

Este mecanismo consiste en el movimiento de una porción de ADN de un plásmido a otro plásmido, cromosoma o bacteriófago transmitiendo de esta forma resistencia por beta-lactamasa de una bacteria a otra a través de mecanismo mediados por plásmidos o por el cromosoma. (15)

DESARROLLO DE LA RESISTENCIA POR BETA-LACTAMASA.

La resistencia se conoció como una característica de la terapéutica antibiótica desde la extracción de penicilinas de la *Escherichia coli* por Abraham y Chain en 1940.

La penicilinas y otras beta-lactamasas se han vuelto más comunes a medida que ha aumentado el uso de la antibioticoterapia para el manejo de enfermedades infecciosas.

En los últimos años, la aparición de niveles inaceptables de resistencia a antibióticos comunes, particularmente en el medio hospitalario impulsaron el desarrollo de fármacos más poderosos y capaces de inhibir los efectos hidrolíticos de las beta-lactamasas.

Staphylococcus aureus ilustra el problema de la resistencia en las últimas cinco décadas. A comienzos de la década del cuarenta, virtualmente, todos los estafilococos eran sensibles a la penicilina G, pero en el término de tres años de expansión de su uso hospitalario, solamente un 25% de cepas aisladas en hospitales continuaron siendo sensibles a este antibiótico. En la comunidad un 85% de cepas de *Estafilococos* sp permanecieron sensibles a la penicilina G a causa de las pequeñas cantidades de penicilina disponibles para el uso ambulatorio. (16)

En los años 1960, sin embargo, solo entre un 10-15% de *Estafilococos* sp, tanto en el hospital como en la comunidad se mantuvieron sensibles a la penicilina G y hoy en día con este antibiótico solo se puede tratar efectivamente infecciones producidas por unas pocas cepas de *Estafilococos* sp en muchas partes del mundo. *Estafilococos aureus*, en particular, tiene un notable poder de adaptación y así ha eludido el efecto de las sulfonamidas y penicilinas mostrando resistencia durante el uso expansivo de estos fármacos en los años 1950, tanto como para infecciones nosocomiales, como para aquellos adquiridos en la comunidad.

En años más recientes, se reportó un aumento del 7% en la resistencia metilicina por *Estafilococos aureus* en los hospitales de Estados Unidos entre 1973 y 1977, y un aumento del 10% en el mismo periodo para *Estafilococos epidermidis*. (17)

El problema de la resistencia por beta-lactamasas sin embargo, no se reduce a los estafilococos. Desde los primeros informes de *Escherichia coli* productores de penicilinas en 1940, se han encontrado muchos microorganismos grampositivos y gramnegativos con propiedades para producir beta-lactamasas.

Las Enterobacterias sp y Bacteroides spp han ilustrado durante muchos años la importancia clínica de las beta-lactamasas, con una consecuente alteración en la terapéutica antibiótica. En años más recientes la creciente resistencia del *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae* y, particularmente, los microorganismos entéricos responsables de la diarrea, han conducido a efectuar cambios significativos en el tratamiento. El primer caso clínicamente aislado de *Haemophilus influenzae* resistente a la ampicilina fué reportado en 1972. El problema se ha agravado desde entonces con una incidencia informada por laboratorios clínicos del reino Unido del 1.6% en 1977, que aumentó a 6.6% en 1982.

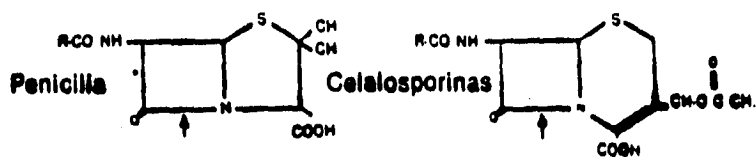
En Canadá, Finlandia y Australia, las incidencias de *Haemophilus influenzae* resistentes a la penicilina se elevan al 13% mientras que la Lanqmack mostró cifras más altas para los otros microorganismos gramnegativos, *Escherichia coli* (22%), *Klebsiella pneumoniae* (92%), y *Proteus mirabilis* (16%). (18)

Ahora se ha extendido la resistencia a las penicilinas antiestafilococcicas semisintéticas y cefalosporinas. En los hospitales de Nueva York y Detroit, en Estados Unidos, un 20% de Estafilococos presentan resistencia a la meticilina. (19)

De esta forma, a través de los años, la resistencia bacteriana a los antibióticos beta-lactámicos se han convertido en un serio problema con prácticamente todas las cepas de Estafilococos aureus y muchos de *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, Enterobacterias sp, y Bacteroides spp productores de enzimas que hidrolizan a las penicilinas y cefalosporinas. Estos antibióticos beta-lactámicos son atacados en diferentes sitios en la molécula (Fig 1) (20), pero los más importante clínicamente es la destrucción del anillo beta-lactámico por las enzimas beta-lactamasas, que inactivan a los antibióticos (20). Las acilasas microbianas atacan a los antibióticos beta-lactámicos por medio de la hidrólisis del grupo acilo, disminuyendo en consecuencia, la actividad antimicrobiana del antibiótico pero no inactivándolo que es lo que hacen las beta-lactamasas.

Las Esterosas microbianas son el tercer tipo de enzimas producidas por ciertos microorganismos para hidrolizar cefalosporinas seleccionadas; pero son relativamente raras. (21)

(Fig 1)- Sitios de ataque de la beta-lactamasa (Penicilinas-cefalosporinas) en penicilinas y cefalosporinas. (20)



CLASIFICACION DE BETA-LACTAMASAS.

Las beta-lactamasas pueden clasificarse sobre la base de la composición de aminoácidos.

Se propusieron varios sistemas para clasificar las beta-lactamasas de los bacilos gramnegativos, pero la más útil para el uso de los antibióticos es la elaborada por Richmond y Sykes (22) el cual agrupa las beta-lactamasas en base al tipo de antibiótico que era hidrolizado, es decir por el perfil de sustratos, (substrate profile) y por el perfil de inhibidores. Hasta el momento, unas 15 beta-lactamasas han sido identificadas.

Esta clasificación inicial fue más tarde modificada por la inclusión del tipo de control genético.

Inicialmente, la benzil penicilina era el sustrato patrón usado, pero este no servía para aquellas enzimas que principalmente tenían actividad de cefalosporinas. El sistema propuesto por Richmond y Sykes fue diseñado para solucionar este problema.

Ellos clasificaron a las enzimas de tipo I como aquellas que específicamente hidrolizan cefalosporinas, y las enzimas tipo II como las que hidrolizan las penicilinas (22). Las enzimas de los tipos III y IV inactivan tanto a las cefalosporinas como a las penicilinas, lo cual las convierte en importantes beta-lactamasas del ámbito hospitalario y son, además, identificados por su sensibilidad a varios inhibidores enzimáticos. (22)

Las enzimas del tipo V hidrolizan a la meticilina, a las isoxazoil penicilinas y carbencilinas, pero se encuentran con poca frecuencia en el ámbito hospitalario. (22)

Se usaron sustancias que inhiben las beta-lactamasas para diferenciar entre enzimas similares. La cloxacilina, por ejemplo, puede inhibir las beta-lactamasas de los tipos I, II y III pero no la de los tipos IV y V. (22)

Hoy en día las beta-lactamasas pueden clasificarse sobre la base de su punto isoelectrico y también basándose en sus perfiles de sustrato y de inhibición. (22)

Las beta-lactamasas cromosómicas existen en forma diseminada en la naturaleza y su producto se ha asociado tanto con las bacterias grampositivas como las gramnegativas.

La mayor parte de las beta-lactamasas cromosómicas son cefalosporinasas de tipo uno de Richmond y Sykes y se sabe que son producidas por microorganismos gramnegativos, tales como *Escherichia coli*, *Citrobacter sp*, *Enterobacter sp*, *Proteus sp*, Indol-positivos, *Serratia sp* y *Pseudomonas sp*. (21)

Las penicilinas tipo II se ven con poca frecuencia pero son producidas principalmente por *Proteus sp* y algunas especies de *Klebsiella sp*. Un punto interesante con respecto a esta enzima es que su producción es independiente de la concentración de antibióticos. (23)

Las beta-lactamasas tipo IV de amplio espectro son principalmente responsables de la resistencia en especies de *Klebsiella sp*, las cuales hidrolizan importantes penicilinas, tales como ampicilinas y carbencilina y, en menor medida, algunas de las cefalosporinas.

La resistencia a los beta-lactámicos mediada por plásmidos se da en forma extra-cromosómica y permite la transferencia de resistencia no sólo entre bacterias de la misma especie, sino también entre bacterias de diferentes géneros.

Además las beta-lactamasas plasmídicas pueden otorgar a la bacteria huésped una resistencia múltiple, comúnmente a tres o cinco antibióticos, pero que pueden alcanzar hasta nueve antibióticos en algunos casos. El campo total de la clasificación de beta-lactamasas, sin embargo, se halla bajo continua revisión a medida que se van detectando nuevas enzimas. (21)

Esta área de investigación ha alcanzado un considerable desarrollo y mejoramiento desde que se aisló la penicilinasas por primera vez en 1940 y el énfasis constante en la detección de beta-lactamasas constituye la base del desarrollo efectivo de soluciones clínicas al problema en continuo aumento de la resistencia por beta-lactamasas. (23)

TABLA

Clasificación de beta-lactamasas sobre la base del método de la transmisión genética y el perfil de sustrato tomado de Sykes y Mathew 1976. (23)

Tipo de Transmisión	Sustrato Principal	Inhibidores	Fuentes Bacterianas	Tipo (Richmond-Sykes)
Cromosoma	Penicilinas	Cloraxilina	S.aureus Streptomyces P.mirabilis M.morganii P.aeruginosa P.thomasii	II
Cromosoma	Cefalosporina	Cloraxilina Carbencilina	Acinetobacter Aeromonas B.fragilis Citrobacter Enterobacter E.coli H.influenzae Proteus indol-positivo Klebsiella Pseudomonas Salmonella Serratia Shigella	I
Cromosoma	Amplio espectro	P-cloromer curibenzoato	Enterobacter Klebsiella spp	III
Plásmido R	Amplio espectro	Cloroxina	Enterobacteriaceae	III
Plásmido R	isoxazolil penicilinas	Iones cloruro	Enterobacteriaceae	III IV

Penicilinas semisintéticas:

Penicilina V fenoximetilica

Fenetilina potásica

Meticilina sódica

Isoxazolil penicilinas

a) Oxacilina

b) Cloxacilina

c) Dicloxacilina

d) Floxacilina

Nafacilina

Ampicilina

Hetacilina

Pinanpicilina

Carbencilina

Indanilcarbencilina

Todas las penicilinas semisintéticas se administran por vía bucal, con excepción de la Meticilina que se administra por vía intramuscular.

Reacciones secundarias y tóxicas a las penicilinas.- Las penicilinas como todos los agentes antimicrobianos, provocan diversos efectos adversos. Las reacciones tienen gravedad diversa desde muy leves hasta graves, incluso mortales. Se han producido después de emplear el producto por cualquier vía, y han afectado la mayor parte de los tejidos y órganos por separado o en forma difusa.

La frecuencia de los efectos no deseados varía según el preparado y la vía de administración.

De las penicilinas inyectables, la penicilina G procainica produce la más alta frecuencia de reacciones, aproximadamente es 5%; la penicilina G acuosa, de 2% a 2.5%.

La penicilina benzatinica produce efectos secundarios en 0.3%. Por lo general, la via bucal entraña menores riesgos que la parenteral. Pero debe señalarse que las muertes han ocurrido cuando la penicilina se ha tomado por la boca.

Reacciones de hipersensibilidad. El mecanismo más común en la patogénesis de los efectos adversos de cualquier clase de penicilina es la hipersensibilización. Las reacciones alérgicas a la penicilina varían en frecuencia de 0.7% a 10%.

La penicilina puede sufrir una conversión lenta in vivo en productos intermedios como ácido penicilénico que puede reaccionar con constituyentes correspondientes de los tejidos. Un ejemplo importante de ello parece ser la formación de derivados amídicos del ácido peniciloico por reacción con grupos E-amino de residuos de lisina y en las proteínas. Tales conjugados suelen ser determinantes antigénicos mayores de la alergia penicilínica.

Los anticuerpos antipenicilina pueden descubrirse prácticamente en todos los pacientes que han recibido la droga, y en muchos que no se sabe que nunca hayan estado expuestos a ella. Los estudios de individuos de diversas edades indican que el 64% de las personas tiene anticuerpos específicos de Ig para peniciloil-polilisina, el 13% tienen anticuerpos IgG específicos por este compuesto, el 5% tienen ambos tipos de anticuerpos, y sólo 16% no tienen ninguno (Kleus y Fellner 1973).

Aproximadamente el 50% de los recién nacidos en el primer año de la vida tienen anticuerpos IgM de este determinante antigénico mayor y sólo 1% tienen anticuerpo IgG. Estudios clínicos e inmunológicos sugieren que las reacciones alérgicas inmediatas están medidas por anticuerpos sensibilizantes de la piel, generalmente con especificidad para determinantes menores. Las reacciones aceleradas y urticáricas tardías suelen estar medidas por anticuerpos específicos de determinantes mayores sensibilizantes de la piel. El síndrome de artralgia recurrente parece guardar relación con la presencia de anticuerpos sensibilizantes de la piel con especificidad para determinantes menores.

La penicilina benzatínica produce efectos secundarios en 0.3%. Por lo general, la vía bucal entraña menores riesgos que la parenteral. Pero debe señalarse que las muertes han ocurrido cuando la penicilina se ha tomado por la boca.

Reacciones de hipersensibilidad. El mecanismo más común en la patogénesis de los efectos adversos de cualquier clase de penicilina es la hipersensibilización. Las reacciones alérgicas a la penicilina varían en frecuencia de 0.7% a 10%.

La penicilina puede sufrir una conversión lenta in vivo en productos intermedios como ácido penicilénico que puede reaccionar con constituyentes correspondientes de los tejidos. Un ejemplo importante de ello parece ser la formación de derivados amídicos del ácido peniciloico por reacción con grupos E-amino de residuos de lisina y en las proteínas. Tales conjugados suelen ser determinantes antigénicos mayores de la alergia penicilínica.

Los anticuerpos antipenicilina pueden descubrirse prácticamente en todos los pacientes que han recibido la droga, y en muchos que no se sabe que nunca hayan estado expuestos a ella. Los estudios de individuos de diversas edades indican que el 64% de las personas tiene anticuerpos específicos de Ig para peniciloil-polilisina, el 13% tienen anticuerpos IgG específicos por este compuesto, el 5% tienen ambos tipos de anticuerpos, y sólo 16% no tienen ninguno (Kleus y Fellner 1973).

Aproximadamente el 50% de los recién nacidos en el primer año de la vida tienen anticuerpos IgM de este determinante antigénico mayor y sólo 1% tienen anticuerpo IgG.

Estudios clínicos e inmunológicos sugieren que las reacciones alérgicas inmediatas están medidas por anticuerpos sensibilizantes de la piel, generalmente con especificidad para determinantes menores. Las reacciones aceleradas y urticáricas tardías suelen estar medidas por anticuerpos específicos de determinantes mayores sensibilizantes de la piel.

El síndrome de artralgia recurrente parece guardar relación con la presencia de anticuerpos sensibilizantes de la piel con especificidad para determinantes menores.

Algunas lesiones maculopopulosas y estomatosas pueden depender de complejos tóxicos de antígeno anticuerpo, con anticuerpos IgM específicos de determinantes mayores.

Las reacciones a la penicilina aceleradas y las urticaricas tardías parecen acabar espontáneamente por el desarrollo de anticuerpos bloqueadores.

Pueden observarse reacciones de hipersensibilidad con cualquier dosis y forma de penicilina; la presencia de alergia a una penicilina expone al paciente a mayor peligro de reacción si se administra otro tipo de penicilina. Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse sin que haya habido exposición anterior al medicamento o inmediatamente después de la administración de la primera dosis; especialmente en individuos que han tenido reacciones alérgicas a otras sustancias. En algunos casos, la reacción es leve y desaparece mientras continúa el uso de la penicilina. En otros, la reacción es más seria y requiere la inmediata cesación del tratamiento. En alguno que otro caso, es necesario prohibir todo uso futuro de la penicilina, porque hay riesgo de muerte, y el enfermo debe ser advertido de ello.

Se han visto por sensibilización a la penicilina erupciones cutáneas de varias clases: escarlatiniforme, morbiliforme, urticaria, vesículas y bulosas. Las lesiones purpúricas son raras, causadas por una vasculitis; es muy rara la púrpura trombocitopénica. La púrpura de Henoch-Schoenlein con afección renal es una rara complicación. Ocasionalmente contraen la dermatitis por contacto farmacéuticos, enfermeras y médicos que preparan o manejan soluciones de penicilina, aunque nunca hayan recibido el medicamento por vía bucal ni inyección, la dermatitis puede también resultar de aplicaciones tópicas imprudentes de pomada de penicilina. Reacciones cutáneas más graves son la dermatitis exfoliativa y el eritema exudativo multiforme de tipo eritemo-papular o vesículo-buloso; estas lesiones pueden ser muy graves y de distribución atípica y producir el característico síndrome de Stevens-Johnson.

La frecuencia de exantemas cutáneos parece ser máxima después del uso de ampicilina, aproximadamente 9% de los casos; pero es tan frecuente como del 50% en pacientes con

mononucleosis causada por virus de Epstein-Barr (EB) o citomegalovirus, que las erupciones cutáneas provocadas por la ampicilina en tales pacientes pueden representar una reacción "tóxica", más bien que alérgica.

La sensibilización a la penicilina conduce a lesiones bucales; glositis aguda, estomatitis grave con pérdida de membrana mucosa de los carrillos, lengua saborral, lengua negra o parda y queilosis. Tales manifestaciones se ven principalmente después de la aplicación local de penicilina a la boca en forma de pastillas, pero también pueden aparecer cuando se reciben inyecciones del antibiótico.

La fiebre puede ser la única manifestación de hipersensibilidad a las penicilinas. Puede ser alta y sostenida, remitente o intermitente; a veces hay escalofríos.

La reacción febril desaparece generalmente en 24 a 36 horas después de cesar la administración del medicamento, cuya excreción es rápida.

A menudo acompañan a la fiebre otras manifestaciones de sensibilidad.

La eosinofilia acompaña frecuentemente otros síntomas de alergia a la penicilina. A veces es la única anomalía, y llega de un 10% a 20% o más del número total de leucocitos circulantes.

En unos pocos casos las penicilinas han producido nefritis intersticial. En pacientes que recibían meticilina, se han registrado hematuria, albuminuria, piuria, cilindros de células renales y otras especies de cilindros en la orina, aumento de la creatinina en el suero y aún oliguria; estos efectos probablemente se debían a hipersensibilización, pues fueron acompañados de eosinofilia y erupción cutánea.

En pacientes con enfermedad renal, la penicilina puede producir una nefropatía con sedimento urinario anormal o glomerulonefritis aguda.

Las reacciones más graves de hipersensibilidad producidas por las penicilinas son el angioedema, la enfermedad del suero, anafilaxia y el fenómeno de Arthus.

El angioedema con notable hinchazón de los labios, lengua, cara y tejidos periorbitales, acompañado con poca frecuencia por respiración asmática y ronchas "gigantes" ha sido observado como efecto de la administración tópica, bucal y parenteral de penicilina.

La enfermedad del suero ha seguido a la sensibilización a este grupo de fármacos, especialmente a las formas de depósitos; la gravedad es variable desde la reacción con ligera fiebre, erupción cutánea y leucopenia hasta la fuerte artalgia o artritis, púrpura, la linfadenopatía, esplenomegalia, trastornos mentales, anomalías en el ECG que hace pensar en miocarditis, edema generalizado, albuminuria y hematuria.

Esta reacción se produce al cabo de una semana o más de tratamiento.

La enfermedad del suero causada por la penicilina puede persistir una semana o más. Algunos pacientes que han tenido varias exposiciones a la penicilina y han experimentado varias clases de reacciones contra "vasculitis alérgica" lupus erimatoso diseminado o poliartritis.

Las reacciones anafilácticas o anafilactoide inducidas por varios preparados de penicilina son los peligros más importantes. Las reacciones anafilácticas pueden ocurrir con pacientes de cualquier edad. Se ha calculado su frecuencia en 0.015% a 0.04% personas tratadas con penicilinas en varias partes del mundo. Aproximadamente 0.002% de los enfermos tratados con penicilinas mueren por anafilaxia. Por lo menos 300 muertes al año son debidas a esta complicación del tratamiento. Cada de 15% de los que sucumben han tenido otros tipos de alergia; 70% recibieron penicilina anteriormente, y una tercera parte de estas reaccionaron al fármaco en anterior ocasión. La mayoría de las reacciones de anafilaxia siguieron a la inyección de penicilina, pero también se han observado después de la ingestión del medicamento, y aún como resultado de la instilación intradérmica de muy pequeña cantidad del mismo en la prueba de hipersensibilidad. En caso extremo es la súbita y fuerte hipotensión y rápida muerte. En otros casos, el episodio anafiláctico se caracteriza por constricción bronqueal con asma intensa, o por dolor abdominal, náusea o

vómitos o por extrema debilidad y descenso de la presión arterial, o por diarrea y erupción purpúrica de la piel.

Los antecedentes de una grave reacción de cualquier clase, especialmente si fue del tipo anafiláctico, que siguió a la administración de penicilina, o de un fuerte fondo personal o familiar de alergia atópica, deben suscitar la cautela del médico ante la posibilidad de serias dificultades en una nueva exposición al medicamento. Estos pacientes deben ser estudiados con detenimiento antes de exponerlos a esta clase de antibióticos. Entre los factores que permiten averiguar si una persona que tiene una reagina específica del determinante mayor dará respuesta están:

- 1) la dosis de la penicilina,
- 2) la presencia de anticuerpos IgG específicos del determinante mayor (que obran como anticuerpos de "bloqueo" e inhiben o modulan la reacción y la liberación de histamina) y
- 3) la afinidad de enlace de las reaginas.

La reacción positiva a los determinantes anuncia el máximo riesgo de respuesta anafiláctica cuando se administre penicilina.

Reacciones debidas a las propiedades "tóxicas" e irritativas de las penicilinas. La penicilina es virtualmente no tóxica para el hombre. La mayoría de las reacciones que han sido atribuidas a un mecanismo de toxicidad son el resultado de efectos irritativos de concentraciones excesivas.

Las más frecuentes entre las respuestas irritativas a la penicilina son el dolor y las reacciones inflamatorias estériles en los sitios de inyección intramuscular, reacciones que están relacionadas con la concentración. Las transaminasas séricas y la deshidrogenasa láctica pueden estar aumentadas a consecuencia de lesión muscular local.

Mientras que la administración de un millón de unidades de penicilina G disuelta en 1 ml. de solución salina isotónica puede producir fuerte molestia por algún tiempo, la inyección de igual dosis disuelta en 5 ml sólo causa un dolor moderado por breve tiempo.

En algunos individuos que han recibido inyecciones intravenosas de penicilina se ha visto flebitis o tromboflebitis, especialmente si se ha utilizado el mismo vaso por tiempo demasiado largo. Muchas personas que toman preparados de penicilina por la boca experimentan náuseas, tal vez con vómitos, y algunas tienen diarrea ligera o moderada. Estas manifestaciones suelen tener relación con la dosis y en muchos casos obedecen a irritación del conducto digestivo.

Otra indicación de las propiedades irritativas de las altas concentraciones del antibiótico es el efecto en el sistema nervioso central y periférico.

Si por accidente se inyecta penicilina en el nervio ciático, el paciente nota fuerte dolor, y padece disfunción en el área de distribución del nervio durante varias semanas. La inyección intrameningea de penicilina en cantidad y concentración excesivas puede producir aracnoiditis o encefalopatía grave y aún mortal.

El límite superior de seguridad es de unas 50,000 unidades o aproximadamente 300 unidades del medicamento por mililitro de líquido cefalorraquídeo, administradas en el espacio subaracnoideo de la región lumbar. Si la inyección del antibiótico es intracisternal, la cantidad debe reducirse por lo menos a la mitad; si se inyecta en un ventrículo cerebral, la dosis no debe ser mayor de un tercio de la dosis intrarraquídea.

La concentración de la solución inyectada en el espacio intrameningeo es muy importante. La dosis más segura y, sin embargo, eficaz, es de unas 30,000 unidades disueltas en no menos de 10 ml de solución isotónica de cloruro sódico o líquido cefalorraquídeo e inyectada en un tiempo no menor de 10 minutos.

La administración parenteral de dosis muy grandes de penicilina G (40 a 80 millones de unidades por día), puede producir contracciones musculares parcelarias o convulsiones epileptiformes localizadas o generalizadas, más probables si hay insuficiencia renal, lesiones localizadas del sistema nervioso central e hiponatremia. La inyección de tales cantidades de la especie más comúnmente empleada, la penicilina G potásica, puede causar grave y aun mortal hipercalcemia en personas que padecen insuficiencia renal.

La inyección accidental de penicilina G procatnica en un vaso sanguíneo puede producir una reacción mortal. Por ser insoluble el compuesto sus partículas se depositan rápidamente en los pulmones, donde se producen numerosos y pequeños infartos pulmonares y un síndrome caracterizado por ansiedad, ruido de oídos, dificultad de la visión, confusión, desorientación, parestesia, rubicundez, dolor en el pecho, disnea, cianosis hipotensión y en algunos casos la muerte. Este cuadro se parece a la embolia gaseosa.

Reacciones debidas a alteraciones biológicas del paciente y no relacionadas con hipersensibilidad ni con "toxicidad". El efecto biológico más importante de la penicilina, es la alteración de la flora bacteriana en las regiones del cuerpo a las que tienen acceso el antibiótico.

Cualquiera que sea la vía de administración, pero con mayor efecto si se da por la boca, la penicilina altera la composición de la microflora eliminando los microorganismos susceptibles. Profundas alteraciones pueden observarse en las especies y números de microorganismos del intestino y de las vías respiratorias superiores; el grado de alteración guarda relación directa con la cantidad de penicilina administrada generalmente no tiene importancia clínica y la microflora normal se restablece poco después de cesar el tratamiento.

Un efecto espectacular que puede observarse con el empleo de penicilina en la sífilis es la reacción de Jarish-Herxheimer; el mecanismo es desconocido.

CEFALOSPORINAS.

Historia y origen. -Cephalosporium acremonium, primera fuente de las cefalosporinas, fue aislado por Brotzu (1948) en una muestra de agua del mar cerca del desagüe de aguas negras de la costa sarda.

Los filtrados brutos de los cultivos de este hongo inhibieron in vitro la proliferación de Staphylococcus aureus y curaron las infecciones estafilocócicas y la fiebre tifoidea en el hombre. En los líquidos en los que se cultivaba el hongo sordo se descubrieron tres antibióticos:

- 1) Cefalosporina P, activo sólo contra gérmenes grampositivos;
- 2) Cefalosporina N, un nuevo tipo de penicilina con una cadena lateral derivada del ácido D-alfa-aminoadípico, eficaz contra las bacterias grampositivas y gramnegativas;
- 3) Cefalosporina C, menos potente que la N, pero con el mismo campo de eficacia antimicrobiana. (9)

Al aislar el núcleo activo de la cefalosporina C, ácido 7-aminocefalosporínico y con la adición de cadenas laterales, fue posible producir compuestos semisintéticos con actividad antibacteriana mucho mayor que la de la sustancia original.

Química. - La cefalosporina P es un esteroide relacionado químicamente con el ácido helvólico y con el ácido fusídico, antibiótico esteroide producido por Fusidium coccineum. La cefalosporina N (penicilina N) es un derivado N-acético del ácido G-aminopenicilánico y es inactivado por la penicilina (9). Tiene una cadena polar no demostrada con anterioridad en ningún otro antibiótico y produce penicilamina cuando es hidrolizado. La cefalosporina C se parece a la cefalosporina N en que contiene una cadena lateral derivada del ácido D-alfa-aminoadípico, pero se distingue de aquella porque la cadena lateral está condensada con un sistema anular de dihidro tiazina- β -lactamasa (ácido 7-aminocefalosporínico) en vez del complejo anular tiazolidina- β -aminocefalosporínico y

son relativamente estables en ácido diluido y muy resistentes a la penicilinas, sea cual sea la naturaleza de sus cadenas bilaterales y su afinidad por la enzima. La cefalosporina es un derivado semisintético de la cefalosporina C. (24)

Actividad Antibacteriana.- La cefalosporina C es activa contra gérmenes tanto grampositivos como gramnegativos. *Streptococcus pyogenes* de grupo A el grupo viridans y *Streptococcus* no hemolíticos, *Streptococcus (D) pneumoniae*, resistentes y susceptibles a la penicilina, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Cl. welchii*, *List. monocytogenes*, *B. subtilis*, *C. diphtheriae*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis* y *Actinomyces israelii* son muy susceptibles a este agente; muchos son inhibidos por concentraciones de 0.004 a 1 mg/ml. (25)

Las bacterias gramnegativas son generalmente menos susceptibles, pero la mayoría de las especies de *Shigella*, todas las cepas de *Proteus mirabilis*, 75% de *Escherichia coli*, 60% de cepas de *Paracolon* y 50% de *Haemophilus influenzae* son inhibidas 1 a 6 mg/ml.

La cefalosporina C no es activa contra *Enterobacter* sp (*Aerobacter*), otras especies de *Proteus* (*vulgaris*, *rettgeri*, *morganii*, *inconstans*) (26). *Pseudomonas aeruginosa*. *Past. multocida*. *Acinetobacter* (grupo *Mima-Herellea*), *Bacteroides*, *Serratia*, *Enterococcus*, virus, levaduras y hongos.

Mecanismos de Acción.- Las cefalosporinas inhiben la síntesis de la pared de la célula bacteriana en forma similar a las penicilinas. Mismo que se describió detalladamente en el capítulo de penicilinas. (27)

Efectos de la β -lactamasa en las Cefalosporinas.- La cefalosporina C es muy resistente a la acción de la beta-lactamasa, de la que es inhibidor competitivo y no competitivo, según el sustrato de prueba; sin embargo, no impide la destrucción de la penicilina G por la beta-lactamasa estafilocócica. La cefalosporina C y sus congéneres semisintéticos inducen la síntesis de beta-lactamasa por *B. cereus* y *Staphylococcus aureus*. (28)

Cefalosporinasa.- Abraham y Newton (1956) fueron los primeros en indicar que algunos gérmenes elaboraban una enzima que destruía específicamente la acción antibacteriana de

la cefalosporina C. Esta sustancia, la cefalosporinasa es, una beta-lactamasa; la mayoría de los preparados de la enzima tiene también actividad de beta-lactamasa, y algunos microorganismos producen una beta-lactamasa que actúa sobre ambas, penicilina y cefalosporina. Otras elaboran penicilinas y al mismo tiempo cefalosporinasa; las actividades de cada una de estas enzimas varía según la cepa.

Absorción, Distribución, Destino y Eliminación de las Cefalosporinas. (29)

Cefalotina.- Este fármaco no es bien absorbido por el tracto digestivo, pero se absorbe rápidamente por vía intramuscular.

Se distribuye muy ampliamente por todo el cuerpo, tejidos y humores, y tiene una vida media de aproximadamente 40 minutos, ligeramente mayor que la de las fenoxialquil penicilinas. Alcanza concentraciones terapéuticamente activas al feto a término. La cefalotina normalmente no penetra en el líquido cefalorraquídeo, a pesar de lograrse concentraciones plasmáticas elevadas; en presencia de inflamación de las meninges solo alcanza un valor del 1/100 del tenor plasmático. El 60% aproximadamente de la droga está unida a proteína plasmática. La administración intramuscular de 0.5 g de cefalotina en adultos produce valores plasmáticos alrededor de 10 mg/ml en 30 minutos; la dosis de 1g por la misma vía, de unos 20 mg/ml. De 60% a 80% de una dosis de cefalotina es eliminada sin alteración con la orina por secreción de los túbulos renales. La probenecida bloquea esta secreción del antibiótico prolongando la permanencia del mismo en el organismo y eleva la concentración en el plasma por una dosis dada. La disminución de la secreción tubular y los altos niveles observados en los recién nacidos, especialmente en los prematuros, se explica la causa del incompleto desarrollo de su función renal. De 20% a 30% del medicamento se convierte en el organismo en un metabolito O-desacetilado, débilmente antibacteriano, que es excretado por la orina. Las concentraciones de cefalosporina en la orina después de la administración de 1g varían entre 0.7 y 5 mg/ml.

Si el riñón no funciona bien, la excreción se retarda y hay que modificar la dosis o el intervalo entre ellas. La diálisis peritoneal suprime toda la cefalotina de la sangre en 48

horas. El fármaco también desaparece de la sangre por hemodialis; las inyecciones intravenosas de 1g al principio y al terminar la diálisis producen concentraciones eficaces, pero no excesivas, en el plasma durante 48 á 72 horas. (30)

Cefazolina .- Esta cefalosporina no es absorbida a nivel del tracto digestivo. La concentración plasmática máxima es proporcional a la dosis y alcanza aproximadamente 17 mg/ml a los 60 minutos de la inyección intramuscular de 250 mg del fármaco. Por lo tanto, esta concentración es más elevada que las obtenidas después de dosis equivalentes de cefalotina y cefaloridina; sin embargo, el 80%, aproximadamente, de la cefazolina esta unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas.

La cefazolina es eliminada del cuerpo fundamentalmente por filtración glomerular, con una vida media de 100 minutos, naturalmente mayor que la de la cefalotina. La secreción tubular renal y la biliar desempeñan un papel secundario. El 60% aproximadamente de una dosis administrada aparece en la orina sin alteración en un plazo de 6 horas, y el 80% puede recuperarse en 24 horas. Por lo tanto, las concentraciones urinarias máximas son altas (2.5 mg después de una dosis de 500 mg.).

La vida media de la cefazolina está netamente prolongada en pacientes con insuficiencia renal. El fármaco puede eliminarse de la sangre en cantidad importante por hemodiálisis.

El antibiótico es eliminado por la biliar, incluso en presencia de discrasias vesiculares biliares y la concentración puede en ellas llegar a ser del triple de la concentración plasmática. Las concentraciones biliares son más altas que las obtenidas después de la inyección intramuscular de dosis equivalentes de ampicilina. (29)

Cefapirina.- Este fármaco tampoco es absorbido a nivel del tracto digestivo. La inyección intramuscular de 0.5 g de cefapirina produce una concentración plasmática máxima de aproximadamente 10 mg/ml a los 45 minutos y la de 1g, 16 mg/ml aproximadamente en el mismo tiempo.

Se comprueban concentraciones plasmáticas del fármaco todavía eficaces contra muchos microorganismos sensibles a las 6 horas de una sola inyección intramuscular de 1g. Cerca

del 50% de la cefapirina está unida a la proteína plasmática. La vida media de la cefapirina en individuos normales es de unos 40 minutos y depende de la función renal. Una cantidad importante del fármaco existente en la sangre puede suprimirse por hemodiálisis. El antibiótico es eliminado principalmente por el riñón, en la bilis solo hay el 1%. El 30% aproximadamente de una dosis intramuscular de cefapirina es eliminada por la orina en cada uno de los dos primeros periodos de 6 horas después de la inyección. El metabolito principal de la cefapirina es la desacetil-cefapirina, que posee aproximadamente la mitad de la actividad antimicrobiana del compuesto original; el 20% de la actividad antibiótica en el plasma depende del compuesto desacetilado. (29)

Cefaloridina.- También se absorbe poco por el tracto digestivo. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas al cabo de unos 30 minutos de la inyección; 10% a 20% de la cefaloridina está unida a las proteínas plasmáticas.

Aunque su vida media (60 a 90 minutos) es más prolongada que la de la cefalotina, al cabo de 8 horas sólo pueden descubrirse pequeñas cantidades. La administración intramuscular de 0.5 y 1g logran concentraciones plasmáticas máximas de 15 a 30 mg. respectivamente. El 75% aproximadamente de una dosis determinada se elimina por la orina, principalmente, por filtración glomerular. La cefaloridina se acumula en la sangre de pacientes con función renal disminuida y en pacientes hiperazoémicos las concentraciones plasmáticas son muy altas; una sola dosis de 1g por vía intramuscular proporciona concentraciones comprobables por lo menos durante cuatro días. (29)

La diálisis peritoneal y la hemodiálisis disminuyen considerablemente la concentración plasmática de la cefaloridina. Sin embargo no hay que dar cefaloridina a pacientes con problemas renales.

Cefalexina.- Esta cefalosporina acidorresistente, en contraste con las antes señaladas, se absorbe bien por el tracto digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas al cabo de una hora aproximadamente después de la ingestión del fármaco son de unos 9 y 18 mg/ml después de dosis bucales de 250 y 500 mg respectivamente. La ingestión de

alimento puede retrasar la absorción. Menos de 10% a 15% del antibiótico está fijado en las proteínas plasmáticas y las concentraciones sanguíneas del mismo disminuyen rápidamente; la vida media de la cefalexina normalmente es de unos 40 minutos.

Más de 90% de la sustancia es eliminada sin alteración por la orina en plazo de 6 horas, básicamente por secreción tubular.

La concentración máxima de la cefalexina en la orina puede llegar a 1mg/ml después de una dosis de 250 mg y detectarse concentraciones terapéuticamente eficaces, en la orina de pacientes con función renal disminuida. La probenecida es eficaz para hacer más lento el aclaramiento renal y aumentar la duración de la actividad antimicrobiana sistémica. El médico ha de modificar la dosis o el intervalo entre las dosis cuando está alterada la función renal. La cefalexina es eliminada eficazmente de la circulación por hemodiálisis o diálisis peritoneal. La cefalexina también es eliminada hacia la bilis. (29)

Cefradina. - La farmacología clínica de la cefradina es muy similar a la de la cefalexina y la información farmacocinética sobre los compuestos resulta prácticamente idéntica. (28)

Cefaloglicina. - Este antibiótico es absorbido parcialmente por el tracto digestivo y sólo se administra por vía bucal. Las concentraciones plasmáticas alcanzan un máximo de solo 2 a 6 mg/ml al cabo de 2 horas de una sola dosis de 0.5g; el fármaco no puede identificarse en el plasma 8 horas después de esta dosis. La vida media de la cefaloglicina es de unas 4 horas. La mayor parte de la cefaloglicina que es absorbida es eliminada por la orina en forma de desacetilcefaloglicina, un metabolito activo como antimicrobiano. La concentración urinaria del metabolito, en promedio, es de 350 mg/ml durante 8 horas después de administrar 500 mg de cefaloglicina; esto basta para inhibir la mayor parte de cepas de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, y el grupo *Klebsiella-Enterobacter* (*Aerobacter*). (28)

Dosis y Vías de Administración.

La cefalotina se administra por vía intramuscular o intravenosa. La dosis varía según la gravedad de la infección tratada. Para infecciones leves en adultos, suele bastar con 1g cada 3 horas; para infecciones que amenazan la vida, especialmente en presencia de bacteremia 1g cada 2 horas por vía intravenosa. Se han administrado dosis tan elevadas como 24 g por día para adultos, sin efectos secundarios. Cuando el fármaco se da por vía intravenosa hay que disolver 1g en 20 ó 30 ml de solución isotónica de cloruro de sodio, e inyectarlo gota a gota en plazo de 20 a 30 minutos; para inyección intramuscular se disuelve 1g en 4 ml de solución salina. La dosis diaria de cefalotina para lactantes y niños es de 40 a 100 mg/kg. La inyección intramuscular de este producto es muy dolorosa. La dosis de cefazolina para inyección intramuscular o intravenosa, en el adulto con infecciones leves es de 250 a 500 mg cada 8 horas para enfermedades moderadas a graves es de 500 mg a 1g cada 6 a 8 horas; se han administrado dosis diarias altas, hasta 6g. En niños la dosis diaria recomendada de cefazolina es 25 a 50 mg/kg, puede aumentar hasta 100 mg/kg si es necesario. (30)

La dosis parenteral de cefapirina para adultos es de 500 mg a 1g cada 4 a 6 horas. Para infecciones muy graves, que ponen en peligro la vida, puede necesitarse una dosis diaria de 12 g por vía intravenosa. Los niños han de recibir 40 a 80 mg/kg cada día en cuatro dosis iguales espaciadas. Los pacientes con valores de creatinina sérica mayores de 5mg/100ml han de recibir 7.5 a 15 mg/kg de la sustancia cada 12 horas.

La cefaloridina se inyecta por vía intramuscular e intravenosa. Como las dosis elevadas han causado toxicidad renal, la dosis diaria máxima deberá de limitarse a 4g.

Como disponemos de otras cefalosporinas menos tóxicas no hay motivo para recomendar este preparado. (29)

La cefalexina y la cefradina se administran al adulto en dosis bucales de 1 a 4g al día según la naturaleza de la infección. La dosis usual es de 250 a 500 mg cada 6 horas. La

dosis diaria para niños varía entre 25 a 50 mg/kg divididas en 4 porciones. Puede duplicarse para infecciones más graves. (29)

Toxicidad y precauciones.- Aproximadamente 5% de los pacientes que reciben cefalotina muestran fenómenos de hipersensibilidad: fiebre, eosinofilia, enfermedad del suero, erupción urticarial o morbiliforme y anafilaxia. Se ha observado neutropenia transitoria entre los días décimo y vigésimo de tratamiento. Reacción de Coombs positiva directa se ha encontrado frecuentemente cuando se han dado grandes dosis (12 ó más gramos por día).

Hay dos mecanismos para explicar estas reacciones.

1) Los eritrocitos se revisten de un complejo de cefalotina globulina (no anticuerpo); esto a veces se acompaña de hemólisis. (30)

2) El anticuerpo preexistente 75 de reacción cruzada para la penicilina es fijado por la cefalotina a los glóbulos rojos; esto puede ser la causa de un grado importante de hemólisis. (30)

La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas es mayor en pacientes que han presentado reacciones alérgicas después de recibir penicilina.

Esto parece guardar relación con sensibilización al anillo beta-lactámico común a ambos productos.

La cefalotina raramente produce lesión renal. Aunque se ha sugerido que esta reacción tóxica, puede ser más probablemente de origen alérgico, porque la lesión suele ser una nefritis intersticial. Hay datos indicando que la administración simultánea de cefalotina y gentamicina aumenta el peligro de necrosis tubular renal.

La cefaloridina es nefrotóxica. La lesión renal causada por la cefalosporina se produce, sobre todo, cuando se administra 6g ó más al día. El cuadro clínico que se desarrolla tiene todas las características de la necrosis tubular aguda. Dosis elevadas de cefaloridina originan una frecuencia elevada de cilindros granulosos en la orina. La administración de probenecida puede mejorar la nefrotoxicidad de la cefaloridina. (29)

Otras reacciones adversas a estos antibióticos son dolor, induración local, abscesos estériles o esfacelo en el sitio de la inyección intramuscular de cefalotina. La administración intravenosa de cefalotina produce frecuentemente flebitis o tromboflebitis; la neutralización de las soluciones de la droga o su administración junto con una pequeña dosis de hidrocortisona, mejoran poco esta reacción al paso que la cefaloridina produce menos irritación, su toxicidad renal compensa con creces esta ventaja. Aunque se ha sugerido que la cefapirina es mucho menos irritante para los vasos sanguíneos que la cefalotina, un estudio controlado no ha demostrado diferencia esencial entre los dos productos. (27)

Entre otras reacciones a estas drogas que se han observado durante el tratamiento están los aumentos pasajeros de transaminasa y fosfatasa alcalina en suero, alucinaciones, nistagmo y encefalopatía reversible. (26)

La cefaloglicina y la cefalexina, las cefalosporinas empleadas por vía bucal, a veces producen náuseas, vómitos y diarrea. (28)

Como cefalotina, cefazolina y cefapirina se administran en forma de sales sódicas, hay que tener cuidado al utilizar grandes cantidades en personas con dificultad para eliminar el catión. (25)

La cefaloridina no presenta este inconveniente. Pueden producirse infecciones sobreañadidas, generalmente por bacterias gramnegativas, cuando se utilizan estos antibióticos.

Usos terapéuticos.

La experiencia con la cefalotina y la cefaloridina indican que son muy eficaces en el tratamiento de infecciones por microorganismos grampositivos y gramnegativos. (27)

Las enfermedades causadas por *Estafilococos aureus* (cepas resistentes a la penicilina G) por *Streptococos pyogenes* grupo A, por algunos *Streptococos* no pertenecientes al grupo A, por *D. pneumoniae* y por *Cl. welchii* responden favorablemente a dosis adecuadas de cefalosporinas, las cuales no afectan a las infecciones por enterococos a diferencia de

tratamiento mixto de penicilina y estreptomina, la administración simultánea de estreptomina con cualquiera de los derivados de la cefalosporina no cura la enfermedad causada por el enterococo. Así pues, la endocarditis enterocócica no puede curarse con cefalosporina ni con la administración conjunta de gentamicina o estreptomina. Sin embargo el tratamiento mixto con cefalotina y Kanamicina es eficaz en algunos casos de infección producida por estafilococos resistentes a la metilina. (27)

Elección de las cefalosporinas.- La cefalosporina se indica como fármaco de primera elección una sola vez, para infecciones de Klebsiella.

Sin embargo son agentes secundarios útiles, y muchas veces constituyen elecciones alternativas de la penicilina.

Tienen cierto peligro la administración de una cefalosporina a una paciente sensible a la penicilina.

Antes se disponía de siete cefalosporinas semisintéticas, cuatro por vía parenteral y tres para vía bucal. (28)

En 1945 el profesor Giuseppe Brontzu, mantuvo la hipótesis de que la esterilidad relativa del agua de mar obedecía a que las sustancias producidas por ciertas bacterias, inhibían el crecimiento de otros microorganismos. (9)

Esta teoría adquirió credibilidad después del aislamiento de un hongo *Cephalosporium acremonium*, a partir del agua de mar de la costa de Cerdeña. Se envió un cultivo a Oxford en Inglaterra, en donde Edward Abraham aisló fracciones antibacterianas activas. Una de estas fracciones era la cefalosporina C, origen de la primera cefalosporina comercial. Se encontró que los estafilococos productores de beta-lactamasas se convertían en un serio problema en los hospitales. La incorporación de diferentes cadenas laterales al núcleo de cefalosporina C ha permitido la producción de una variedad de cefalosporinas (Abraham 1987). La cefalosporinas obtenidas se han clasificado en "generaciones" basadas en sus propiedades antimicrobianas generales. (29)

Las cefalosporinas de primera generación presentan una buena actividad contra microorganismos grampositivos, pero su actividad contra los gramnegativos es limitada, dada su sensibilidad a las beta-lactamasas. A esta generación pertenecen la cefalexina, cefalotina y cefaloridina. La cefazolina muestra una mayor actividad contra *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*. (29)

Las cefalosporinas de segunda generación mantienen su actividad contra microorganismos grampositivos pero han incrementado su actividad frente a los gramnegativos por una mayor reestructuración frente a la presencia de beta-lactamasas. En esta generación se incluyen cefamandol, cefaclor y cefuroxima. (29)

Las cefalosporinas de tercera generación son menos activas contra cocos grampositivos, pero son muy resistentes a las beta-lactamasas, incluyendo las producidas por *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Esta generación comprende Cefixima, Cefizoxima, Ceftriaxona y Cefotixima.

Un subgrupo de esta generación tiene buena actividad contra *Pseudomona* (Cefoperazona, Cefazidina, Cefsulodina). (31)

Desarrollo de B-Lactámicos de cuarta generación.

Cefalosporinas de cuarta generación para uso en el tratamiento de infecciones graves y potencialmente mortales.- Tiene diversas ventajas sobre las cefalosporinas de tercera generación y estas se relacionan con su modo específico de acción y su espectro de actividad amplio y bien balanceado contra los gérmenes grampositivos y gramnegativos. Así mismo es activa contra los microorganismos multiresistentes del género *Enterobacter*, *Citrobacter* y contra las cepas de *Klebsiella sp* y *Escherichia coli*. Además ha demostrado actividad contra *Stafilococos aureos*, *Stafilococos epidermis* y contra los *Enterococos*, muchos de los cuales son relativamente insensibles a las cefalosporinas de tercera generación. (32)

La buena actividad antibacteriana de la cefalosporina de cuarta generación *in vitro* y en modelos de infección en animales ha sido confirmada por el extenso apoyo clínico de un programa de estudios realizados a nivel mundial. (33)

Este fármaco comparte el perfil favorable de tolerancia de otras cefalosporinas y penicilinas y, por lo tanto, debe ser considerado como una opción importante en la terapéutica disponible para el tratamiento de las infecciones potencialmente mortales. (34)

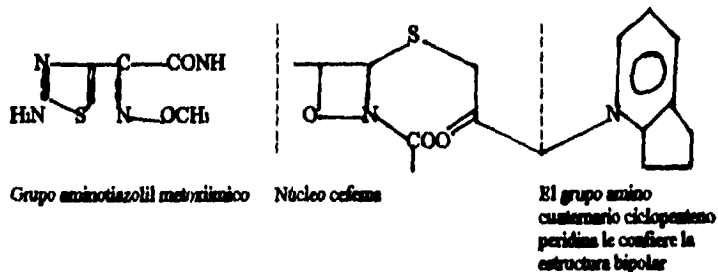
Estructura y Química.- La cefalosporina de cuarta generación es una cefalosporina semisintética que se asemeja a las cefalosporinas de tercera generación, debido a que también tienen un grupo aminotiazolid-metoximino fijado en la posición 7 del núcleo cefema. Esta estructura le confiere estabilidad frente a la beta-lactamasa y mejora la actividad antibacteriana contra gérmenes gramnegativos. (35)

Además tiene un grupo amonio cuaternario que la distingue claramente de las cefalosporinas de tercera generación, tales como ceftriaxona y la cefotaxima. Esta característica le confiere las propiedades de un zwitterión. (35)

La estructura bipolar y la forma "de proyectil" es importante para lograr su potencia antibacteriana y esta estructura ha sido reconocida como una de las características clave de una "cefalosporina de cuarta generación". (36)

Estas modificaciones del núcleo cefema (Fig 1) han creado una molécula que es muy estable contra la hidrólisis producida por las beta-lactamasas y con un amplio espectro de actividad antibacteriana que incluye *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Stafilococo epidermis* y a los *Enterococos*.

ESTRUCTURA Y QUIMICA. (35)



Nombre químico: Sulfato de Cefprozil. 1-[[(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil) glicilamido]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en-3-il]-6-7-dihidro-5H-1-piridino hidroxido, sal interna, 7(7)-(2)-(o-metiloxima). INN. (37)

Estructura molecular: $C_{21}H_{24}N_6O_7 S_2 H_2SO_4$

Peso molecular: 612.7 (en forma de sulfato)

Apariencia: polvo cristalino blanco a amarillento pálido-blanco.

Mecanismo de Acción.- Para ejercer su actividad bactericida, los antibióticos beta-lactámicos deben unirse a su sitio blanco, que son las proteínas fijadoras de penicilina (PFP). Estas proteínas son las enzimas responsables de la síntesis y el mantenimiento de la integridad de la pared celular bacteriana. Al bloquear la actividad de las PFP los antibióticos beta-lactámicos impiden la regeneración de la pared celular y finalmente, causan la lisis de la célula bacteriana. (38)

En las bacterias gramnegativas donde las PFP se localizan en el interior de la pared celular, la eficacia antibacteriana de los antibióticos beta-lactámicos está determinada por tres factores principales:

1) La velocidad de penetración de la pared celular,

2) La afinidad por las PFP y

3) La estabilidad contra la hidrólisis producida por las beta-lactamasas. (39)

Hasta la fecha, la investigación se ha concentrado en modificar la estructura química de los antibióticos beta-lactámicos para incrementar al máximo su estabilidad contra la hidrólisis producida por las beta-lactamasas. Sin embargo, esas alteraciones sólo proporcionan una mínima protección cuando la producción de beta-lactamasas es "activada", produciéndose una cantidad tan grande de la enzima, que el fármaco, que llegue al espacio periplásmico es rápidamente inactivado. (40)

Un enfoque alternativo consiste en modificar la estructura química del antibiótico para aumentar la velocidad a la que penetra en la membrana externa de la pared celular bacteriana. Cuanto más rápidamente penetre el fármaco, es más alta la concentración periplásmica resultante y por lo tanto, se vuelve más difícil que las beta-lactamasas inactiven al fármaco y proporcionen protección a la bacteria. De esta manera, la velocidad de penetración de los antibióticos está directamente relacionada con la capacidad de los fármacos para ejercer su efecto bactericida. (40)

Con el número cada vez mayor de enzimas hidrolíticas producidas por las bacterias, el diseño de los nuevos antibióticos está empezando a concentrarse en mejorar la velocidad de penetración de la pared celular como una manera de evadir la inactivación producida por las beta-lactamasas.

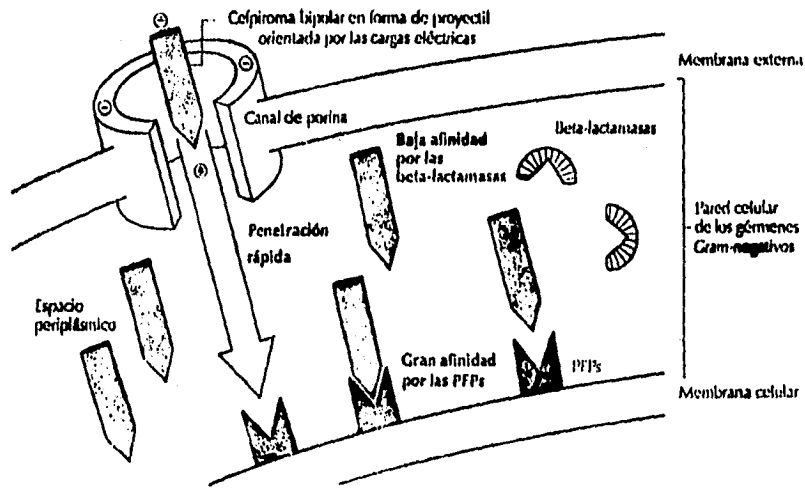
La forma "de proyectil" de las cefalosporinas de cuarta generación es un ejemplo de esta nueva estrategia. (36)

Velocidad de Penetración a la Pared Celular.- La forma de "proyectil" de la molécula bipolar de la cefalosporina de cuarta generación, con su carga positiva "frontal", que interactúa con la carga negativa de la estructura de las porinas, que forman canales proteicos a través de la membrana externa, sirve para orientar la molécula y de esta manera logra que penetre rápidamente en la célula. El resultado final de esta rápida penetración es una elevada concentración del antibiótico en el espacio periplásmico. (36)

La velocidad con la que penetra la membrana externa de las bacterias gramnegativas ha sido demostrada en una serie de experimentos que compararon la concentración mínima inhibitoria (CMI) de las cepas silvestres de *Escherichia coli* y de *Pseudomonas aeruginosa* con la CMI de cepas mutantes, cuya membrana externa no ofrecía ninguna resistencia a la penetración por los antibióticos beta-lactámicos. Sólo se observaron pequeñas diferencias en las CMI entre las cepas silvestres y las cepas mutantes, lo cual demuestra que la cefalosporina de cuarta generación penetra fácilmente a través de la membrana externa presente en las cepas bacterianas silvestres.

En una diversidad de especies bacterianas, la penetración es alta y esto ha sido confirmado estudiando directamente vesículas aisladas de la membrana externa. Se ha demostrado que la velocidad de penetración es mayor que las de otras cefalosporinas de tercera generación, tales como la cefotoxima, la ceftriaxona y la ceftazidima. (Fig 2). (36)

Fig. 2 MECANISMO DE ACCION. (36)



Afinidad Por Las Proteínas Fijadoras de Penicilina. - Las bacterias poseen diversos tipos de PFP, cada una de las cuales desempeña un papel ligeramente diferente en la formación y el mantenimiento de la pared celular. (35)

En *Escherichia coli*, la cefalosporina de cuarta generación se une principalmente a la PFP3, lo cual impide que las células se separen después de su división y producen la formación de filamentos. La PFP3 es la principal proteína blanco en *Stafilococcus aureus*. (36)

Estabilidad contra la hidrólisis producida por las beta-lactamasas.

La destrucción enzimática de los antibióticos beta-lactámicos por las beta-lactamasas bacterianas es el mecanismo más frecuente de resistencia a estos antibióticos. Las cefalosporinas de primera generación tales como la cefaloridina, son altamente susceptibles a la hidrólisis producida por las beta-lactamasas, mientras que las cefalosporinas más recientes, tales como la cefotaxima, son relativamente estables. (40)

Las cefalosporinas de cuarta generación son muy estables contra la hidrólisis producida por una diversidad de beta-lactamasas medidas por plásmidos y codificadas cromosómicamente. Es moderadamente estable ante las beta-lactamasas de los microorganismos "difíciles" tales como *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus vulgaris*, pero es relativamente inestable ante las beta-lactamasas producidas por las especies de bacteroides. Además la cefalosporina de cuarta generación es resistente a la hidrólisis producida por las llamadas beta-lactamasas de amplio espectro medidas por plásmidos (por ejemplo, las variantes TEM3, TEM5 y SHV) que son activas contra cefalosporinas de tercera generación, tales como la ceftazidima. (41)

Esta beta-lactamasa representa un problema creciente en muchos hospitales ya que, en la actualidad, están presentes en varias especies de bacterias, tales como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.

Las cefalosporinas de cuarta generación mantienen su actividad contra las cepas de bacterias hiperproductoras de beta-lactamasas codificadas cromosómicamente. (42)

Contra esos mutantes (algunas veces llamadas mutantes establemente deprimidas o permanentemente desinhibidas), las cefalosporinas de tercera generación frecuentemente dejan de ser activas. (42)

La alta estabilidad de las cefalosporinas de cuarta generación, contra la hidrólisis puede ser atribuida a su muy baja afinidad por las beta-lactamasas. La afinidad por estas enzimas es mucho menor que la que poseen las cefalosporinas de tercera generación. Esto se debe a que la estructura de la molécula de la cefalosporina de cuarta generación no es reconocida fácilmente como un posible sustrato por estas enzimas. Por consiguiente, el complejo beta-lactamasa-cefalosporina de cuarta generación se forma muy lentamente, permitiendo así que la cefalosporina de cuarta generación libre se fije a las PFP y lleve a cabo su mecanismo de acción. Este efecto ha sido demostrado en varios microorganismos, entre los cuales figuran cepas de *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* y *Proteus vulgaris*. Como consecuencia de esta baja afinidad la cefalosporina de cuarta generación sólo actúa débilmente como inhibidor de las beta-lactamasas. (43)

Potencial para el desarrollo de resistencia bacteriana.- En los últimos años la capacidad de algunos patógenos gramnegativos para desarrollar resistencia contra los antibióticos beta-lactámicos mediante el incremento de la producción de beta-lactamasa o por la selección de mutantes con una sensibilidad disminuida al fármaco, ha aumentado los problemas terapéuticos asociados con las infecciones nosocomiales.

Los antibióticos tienen dos propiedades que son decisivos para tener una actividad eficaz contra estos tipos de patógenos:

- 1) La inducción mínima de beta-lactamasas de amplio espectro;
- 2) La selección limitada de cepas resistentes. (44)

Inducción de Beta-lactamasas.- La inducción de beta-lactamasas en las bacterias gramnegativas es frecuentemente la razón por la cual los microorganismos que inicialmente eran sensibles a un antibiótico beta-lactámico, después desarrollan

resistencia. Las beta-lactamasas inducibles son codificados cromosómicamente y están agrupadas en la clase uno de la clasificación de Richmond y Sykes (1973). (22)

La cefalosporina de cuarta generación (CCG) es sólo un débil inductor de estas enzimas y su capacidad de inducción es semejante a la de las cefalosporinas de tercera generación, tales como la cefotaxima, la ceftazidima o la ceftriaxona y menor que la del ácido clavulánico o de la sulbactamo. En contraste la capacidad inductora de los fármacos como el imipenem o la ceftoxitina es muy alta (tabla 3). (42)

TABLA 3

Actividad de beta-lactamasas inducidas por varios antibióticos beta-lactámicos*					
Microorganismo (No. de cepas)	Antibiótico				
	Cefipirona	Imipenem	Ceftoxitina	Ceftazidina	
<i>Citrobacter freundii</i>	21	10	226	384	16
<i>Enterobacter cloacae</i>	55	18	599	696	9
<i>Morganella morganii</i>	5	20	1001	531	26
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	164	35	610	319	**
<i>Serratia marcescens</i>	1	38	386	2112	52

* actividad expresada como moles de cefalotina hidrolizadas/min/mg de proteína; la concentración del inductor fue de 1/4 de la CM1 ó 100 mg/l, dependiendo de la concentración que fuera más baja.

** actividad debajo del límite de detección.

Selección de Mutantes con Sensibilidad Disminuida.- En varias especies bacterianas, las cepas mutantes que son hiperproductoras de beta-lactamasas se presentan con baja frecuencia. Estas cepas bacterianas tienen una sensibilidad disminuida a los antibióticos puesto que estos son inactivados por las beta-lactamasas producidas. Por lo tanto, la resistencia podría ser seleccionada cuando las poblaciones que contienen esas cepas bacterianas son expuestas a un antibiótico beta-lactámico.

Los diferentes antibióticos beta-lactámicos condicionan la selección de cepas mutantes hiperproductoras de beta-lactamasa con diferente facilidad que las cefalosporinas de tercera generación.

Se ha observado que el cultivo secuencial de cepas de prueba de *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y *Citrobacter freundii* sometidas a concentraciones subinhibidoras de CCG puede inducir al desarrollo lento de resistencia, pero el efecto es menos pronunciado que con la ceftazidima. Estos microorganismos expresaron de una manera excesiva beta-lactamasa de tipo 1, sin embargo, la CM1 de CCG, aunque elevada, permaneció debajo del punto de corte recomendado para conseguir su erradicación. Después del crecimiento de *Stafilococcus aerus*, *Escherichia coli*. y *Salmonella typhimurium*, bajo concentraciones subinhibidoras del fármaco, solo se observó un incremento de un paso de dilución en las CM1 de CCG. (34)

Cuando se aislaron cepas mutantes de *Pseudomonas aeruginosa* y de *Enterobacter cloacae*, establemente deprimidas hiperproductoras de beta-lactamasa, estas variantes siguieron siendo susceptibles a la CCG (CMK 8 mg/l) pero fueron resistentes a las demás cefalosporinas valoradas. (45)

La capacidad de CCG para conservar su actividad contra estas cepas mutantes parece estar relacionada con la rápida penetración del fármaco a través de la membrana externa y con su baja afinidad con las beta-lactamasas.

MICROBIOLOGIA.

Desde los principios de la década de los 60's, la investigación de las cefalosporinas se ha concentrado en ampliar el espectro contra los gérmenes gramnegativos característicos de los fármacos de la primera generación, sin sacrificar la cobertura contra gérmenes grampositivos observada con estos compuestos. Se desarrollaron compuestos con actividad mejorada contra las bacterias gramnegativas, pero esto generalmente fue a

expensas de una disminución de la actividad antibacteriana contra los gérmenes grampositivos, en mayor (por ejemplo, con cefatizidina o moxalactam) o en menor grado (por ejemplo, con la cefotixima). (9)

El amplio espectro de CCG combina una mejor actividad bactericida contra las bacterias gramnegativas que la ceftazidina (anteriormente la cefalosporina más activa contra los microorganismos gramnegativos que se había desarrollado y una actividad antibacteriana contra los gérmenes grampositivos semejantes a la de los fármacos de la primera generación. Este amplio espectro junto con la alta estabilidad ante las beta-lactamasas y su transporte rápido a través de la membrana, hacen el primer ejemplo de las CCG. (46)

Espectro de actividad antibacteriana in vitro.

Elevada actividad contra cepas de Enterobacteriaceae, ya que menos de 1% de las cepas patógenas importantes muestra resistencia.

Elevada actividad contra cepas de Enterobacter sp, donde la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación es muy extensa.

Actividad contra las pseudomonáceas, especialmente Pseudomonas aeruginosa, comparable a la actividad de la cefalosporina de tercera generación. (45)

Mayor actividad que las cefalosporinas de tercera generación contra los estafilococos, con sensibilidad a la ceftiprona en casi todas las cepas de Estafilococos aureus y Estafilococos epidermis sensibles a la meticilina y en más de 90% de otras cepas coagulosa-negativas.

Actividad moderada, pero significativa, contra los Enterococos, especialmente Enterococcus Faecalis. (47)

Este espectro es muy adecuado para el tratamiento de las infecciones bacterianas severas y potencialmente mortales en las unidades de cuidado intensivo (UCI) y en los servicios de Hematología y de Oncología. (48)

Actividad de CCG en Combinación con Otros Fármacos.

La combinación de CCG con un aminoglucósido tiene un efecto sinérgico contra bacterias grampositivas y gramnegativas. (49)

Existe un efecto de sinergia entre CCG y vancomicina contra los microorganismos grampositivos.

La combinación de CCG y vancomicina produce un efecto sinérgico contra los microorganismos grampositivos. (50)

Para el tratamiento de infecciones mixtas causadas, por germen aerobios y anaerobios, la combinación de CCG con metronidazol o tazobactam es apropiada. (51)

Diversos estudios in vitro han mostrado que existe un efecto de sinergia entre la CCG y otros antibióticos, tales como los aminoglucósidos. No se ha observado antagonismo con ninguna de estas combinaciones. (51)

Sinergia con los aminoglucósidos. Diversos estudios in vitro han mostrado interacciones aditivas o sinérgicas de CCG con aminoglucósidos (gentamicina o amikacina) contra *Stafilococcus* sp y *Enterococcus*. (52)

La combinación de CCG/gentamicina fue altamente sinérgica contra *Pseudomonas* sp, *Citrobacter* sp y *Enterobacter* sp. Con la combinación de CCG amikacina, este efecto fue menos pronunciado y pareció ser más bien un efecto aditivo que sinérgico. Cuando se estudiaron combinaciones de CCG/aminoglucósidos contra aislados de *Pseudomonas aeruginosa* y *Pseudomonas cepacia* obtenidas de pacientes con fibrosis quística, se observaron resultados sinérgicos semejantes. (52)

En otros estudios, en los que utilizaron aislados clínicos de *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, *Serratia* spp, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, las combinaciones de CCG/gentamicina y CCG/metilmicina exhibieron actividad sinérgica o actividad sinérgica parcial contra la mayoría de las cepas valoradas. (53)

En ninguno de los casos se observó antagonismo.

También se ha demostrado sinergia de las combinaciones de CCG/gentamicina y CCG/piperacilina contra *Enterococcus faecium*. (54)

Sinergia con las quinolonas. Para determinar la posible sinergia entre la CCG y la ofloxacina, se estudiaron una serie de aislados de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SERM). (55)

Los resultados, resumidos demuestran que existe una sinergia de un grado total a parcial (reducción de la CMI en por lo menos dos pasos de dilución), dependiendo de las diversas concentraciones de CCG y ofloxacina. (56)

ACCION SINERGICA DE LA CCG Y LA OFLOXACINA. (56)

Microorganismos	Número de aislados que muestran		
	Sinergia total	Sinergia parcial	Indiferencia
<i>Staphylococcus aureus</i> met-res	10/17	4/17	3/17
<i>Staphylococcus epidermis</i> met-res	9/12	3/12	---

Sinergia con la Vancomicina.- En los experimentos con combinaciones de CCG y vancomicina, se ha detectado sinergia contra casi todas las cepas de SARM y algunos enterococos. (57-58)

Combinación con el Metronidazol.- El metronidazol puede ser utilizado en tratamiento combinado con la CCG para el tratamiento de las infecciones donde pueden existir anaerobios presentes. Se ha demostrado que esta combinación no tiene ningún efecto sobre la CMI de CCG contra patógenos aerobios. (59)

Combinación con los inhibidores de beta-lactamasa.- El tazobactam es un inhibidor de beta-lactamasa. Se ha demostrado que la combinación de tazobactam con la CCG mejora

considerablemente la actividad contra los patógenos anaerobios del grupo *Bacteroides fragilis*. La combinación con el tazobactam es una alternativa al metronidazol como un medio de mejorar la actividad antianaerobia de la CCG. (60)

El ácido claxulánico ha sido utilizado para mejorar la actividad de CCG contra SARM. La adición de 10 mg/l de ácido claxulánico redujo las CMI de la CCG in vitro más de cuatro veces. (54)

Resultados obtenidos en modelos experimentales de infección.- Los estudios que utilizaron en animales modelos de infecciones experimentales son indispensables para valorar los nuevos agentes antimicrobianos y generalmente, hay buena correlación entre los resultados de estos estudios y los de las investigaciones clínicas realizadas en humanos. (50)(63)

Se han realizado diversos estudios en animales tratados con CCG, los cuales han proporcionado modelos in vivo de septicemia, neumonía, pielonefritis, meningitis, endocarditis y abscesos de heridas. Los resultados han mostrado que la CCG penetra satisfactoriamente en casi todos los tejidos y que es una terapia eficaz en el tratamiento de las infecciones causadas por bacilos gramnegativos y cocos grampositivos, tanto en animales no comprometidos como en animales inmunosuprimidos. (61)(61)

En la neumonía inducida experimentalmente con *Pseudomonas aeruginosa*, la CCG demostró ser significativamente más eficaz que su antecesora y tan eficaz como la combinación de ceftazidina y gentamicina. (62)

Con relación a las cefalosporinas de tercera generación, la CCG demostró las siguientes ventajas terapéuticas potenciales:

- 1) potente actividad contra cepas de *Stafilococcus aureus* sensibles a la metilina (60)
- 2) actividad relativamente mayor contra los *Enterococcus* sp, lo cual sugiere que el tratamiento con CCG podría tener menor probabilidad de sobreinfección enterocócica grave. (58)

Farmacocinética.

Las propiedades de la CCG han sido evaluadas en más de 100 sujetos. Los estudios se llevaron a cabo en voluntarios sanos y en poblaciones de pacientes de todas las edades, así como en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con infecciones graves, incluyendo meningitis y fibrosis quística. (47)

Los resultados farmacocinéticos apoyan la adecuación de un regimen de administración dos veces al día. Las concentraciones mínimas observadas en los pacientes después de 12 horas de la administración del fármaco, siguen siendo más altas que las CM1 de los patógenos y son mayores que las concentraciones de su antecesor, después de 8 horas de su administración. (64)

NIVELES MINIMOS (64)

Concentración sérica promedio (mg/lit)	CCG (2g bid)	Antecesor (2g bid)
Una hora	131	163
Niveles mínimos	31 (12 horas)	26 (8 horas)

La CCG muestra una farmacocinética que tiene relación lineal con la dosis, después de la administración intravenosa o intramuscular. La vida media de eliminación ($T_{1/2}$) es entre 1.8 y 2.2 horas y es independiente de la dosis y de la vía de administración. (64)

La administración intramuscular produce concentraciones plasmáticas (C_{max}) menores que las obtenidas con la administración intravenosa. (65)

El tiempo para obtener la concentración máxima (T_{max}) de la dosis intramuscular fue poco menos de dos horas. (65)

Con las dos vías de administración, las concentraciones séricas a las 12 horas fueron semejantes, aproximadamente 1mg/l(1g) y 20mg/l(2g). El área total bajo curva (ABC) fue semejante con la administración intravenosa y la intramuscular. (66)

Concentraciones séricas de CCG después de su administración intravenosa e intramuscular. (66)

Los estudios de dosis múltiples tuvieron una duración de 3.5 a 7.5 días y se realizaron después de la administración intravenosa e intramuscular de una y dos dosis diarias de CCG. No se encontraron diferencias en la farmacocinética de las dosis única y las dosis múltiple y se demostró que la CCG no se acumula durante la administración de dosis múltiples. Las concentraciones mínimas continuaron siendo estables, con valores aproximados de 1 mg/l (dosis de 1g) y 1.3 mg/l (dosis de 2g). (65-66)

El volumen de la distribución en estado estable después de la inyección intravenosa de CCG es de 14 a 19 litros, lo cual indica que como todos los beta-lactámicos, se distribuye en el plasma y en el líquido extracelular. (66)

La CCG no se metaboliza en un grado apreciable. Después de una inyección intravenosa única de 1g marcada radiactivamente, el 99% de la radiactividad fue recuperado, mediante cromatografía líquida de alta presión, en forma inalterada de orina. (67)

La unión de la CCG a las proteínas séricas representa menos del 10% de la dosis administrada y es independiente de la concentración. La única proteína que participa en este proceso es la albúmina. (66)

Eliminación. La CCG se elimina a través de los riñones. Entre el 70% y el 90% de una dosis administrada aparece en la orina en las primeras 24 horas. Después de la administración de dosis más pequeñas, la recuperación urinaria fue más baja debido a los límites de detección en el ensayo de cromatografía de líquidos de alta presión. (69)

Después de la administración intravenosa de 1g. de CCG marcada radioactivamente, el 96% de la radiactividad se recuperó en las primeras 24 horas y el 100% se recuperó después de 72 horas. (67)

Asimismo, se encontró que menos del 5% de una dosis administrada es eliminada en la bilis. (70)

La limitada excreción a través de vías no renales sugiere que la filtración glomerular es la principal ruta de excreción, especialmente porque no hay evidencia de secreción activa por el riñón o de reabsorción del túbulo renal al plasma. La conclusión de que la filtración glomerular es la principal ruta de eliminación del fármaco también es apoyada por el hecho de que la eliminación de la procainamida, un compuesto que es eliminado por secreción activa, no se afecta y no altera los parámetros de eliminación de la CCG la excreción a través de la leche materna es menor al 1%.

Recuperación urinaria acumulada después de la administración intravenosa de CCG.

Farmacocinética en pacientes con deterioro de la función renal. La $T_{1/2}$ de CCG (2g.iv) ha sido determinada en pacientes con diversos grados de deterioro renal. (69)

Efecto de la función renal sobre la vida media de CCG. (69)

	Depuración de creatinina (ml/min)			
	>50	20-50	10-20	<10
$T_{1/2}$ (h)	2.6	9.2	9.8	14.5

Existe una relación lineal entre la depuración de creatinina y el aclaramiento renal y total de CCG. Con base en estos resultados, sólo se requieren ajustes de la dosis cuando el aclaramiento de creatinina desciende por debajo de 50 ml/minuto. (68)

Efecto del aclaramiento de creatinina sobre la concentración sérica de la CCG, (administración de 2g). (68)

En los pacientes sometidos a diálisis, del 30 al 50% de la concentración total de CCG, es eliminada en cada sesión de diálisis. Por esta razón, al final de la sesión de diálisis, debe administrarse una dosis adicional de CCG. (69)

Farmacocinética en sujetos de edad avanzada. El efecto de la edad y el ambiente hospitalario sobre farmacocinética de CCG ha sido investigado en dos estudios. En un estudio participaron 14 pacientes hospitalizados (edad promedio, 76 años) con infecciones bacterianas, mientras que en el otro estudio participaron 14 sujetos sanos de edad avanzada (edad promedio 73 años). A todos los sujetos se les administro 1 ó 2g de CCG.

(70)

Se observó que la excreción de CCG fue más lenta en los sujetos de edad avanzada, lo cual resulta de una $T_{1/2}$ más prolongada y en un aumento del ABC. Sin embargo, los estudios demostraron que la eliminación más lenta estaba relacionada directamente con alteraciones de la función renal, más que con la edad del paciente. (70)

Parámetros farmacocinéticos en pacientes de edad avanzada. (70)

Parámetro	Pacientes ancianos (>75 años)		Pacientes más jóvenes (<65 años)	
	Dosis de CCG		Dosis de CCG	
	1g (n=7)	2g (n=7)	1g (n=6)	2g (n=10)
ClCr (ml/min)	44 ± 31	44 ± 24	95 ± 41	94 ± 37
ABC (mg/h/h)	434 ± 235	692 ± 292	199 ± 87	370 ± 119
V _{st} (h)	10.7 ± 4.5	11.5 ± 3.6	13.9 ± 3.4	15.3 ± 2.5
Cl (ml/min)	30.5 ± 30.7	56.6 ± 27.3	96.8 ± 37.7	98.9 ± 32.0
T _{1/2} (h)	4.4 ± 1.4	4.5 ± 1.6	2.3 ± 0.3	2.6 ± 0.7

Farmacocinética en pacientes con fibrosis quística.

Después de su administración en pacientes adultos con fibrosis quística, los parámetros farmacocinéticos de CCG no variaron importantemente. Por esta razón, no es necesario modificar la dosificación en pacientes con fibrosis quística. (71)

Parámetros farmacocinéticos importantes en pacientes con fibrosis quística. (71)

Parámetro	Pacientes con fibrosis quística (n=12)	Sujetos sanos (n=12)
T _{1/2} (h)	2.0 ± 0.2	2.1 ± 0.2
ABC (mg/h/h)*	316 ± 77	302 ± 26
Cl (ml/min)	111 ± 24	111 ± 10
V _{st} (h)	13.1 ± 3.0	13.9 ± 1.1
Recuperación en la orina (%)	83.5 ± 5.6	85.8 ± 6.2

Media ± o.5

* infusión iv 2g/10 min

Penetración Tisular. Para que un fármaco lleve a cabo su acción, es necesario que se alcancen concentraciones adecuadas, del antibiótico en el sitio de una infección. Los estudios de la penetración tisular y la concentración en los líquidos del cuerpo demostraron que la CCG, alcanza y mantiene, en los líquidos y tejidos del cuerpo, concentraciones superiores a la CMI de muchos patógenos. (72-73)

Penetración Corporal de CCG en líquidos y tejidos. (72-73)

Clase de líquido/tejido	Dosis	C _{max} (mg/l) o (mg/g)	Penetración (%) [*]	Relación de penetración (horas después de la inyección)			
				2h	4h	8h	12h
Líquido intersticial	1g iv	39	40**	1.61	1.97	2.71	2.64
Tejido prostático	1g iv	12	30-60	0.28	0.32	0.38	0.60
Mucosa bronquial	1g iv	33	45-60	0.62	0.59	-----	-----
Líquido peritoneal	1g iv	46	100	1.08	1.24	1.01	-----
Líquido cefalorraquídeo	2g iv	1.0	0.6-15	0.01	0.02	0.13	-----
meninges no inflamadas							
meninges inflamadas	2g iv	4.2	4-20	0.05	0.24	0.88	0.67
Esputo	2g iv	2.4	5-20	-----	-----	-----	-----

^{*} Concentración en el tejido/suero x 100%

^{**} líquido de una ampolla

Efectos sobre la flora faríngea y fecal. Durante mucho tiempo se ha reconocido que la supresión de la microflora intestinal natural durante la antibioticoterapia permite la colonización del intestino por microorganismos resistentes que normalmente son excluidos del cuerpo. Esto puede dar lugar a complicaciones graves tales como la proliferación de *Clostridium difficile* y como consecuencia, colitis pseudomembranosa. (67)

La perturbación de la flora fecal se observa particularmente con las cefalosporinas que se concentran en la bilis (por ejemplo, la ceftriaxona). Como la CCG es eliminada principalmente a través del riñón, este efecto es menos pronunciado. (67)

El efecto de las dosis únicas y múltiples de CCG sobre la flora faríngea y fecal ha sido investigado específicamente en voluntarios sanos. Después de 7 días de tratamiento, se ha observado poco efecto, si es que alguno y no ocurrió colonización por microorganismos resistentes. (67)

Inocuidad y tolerancia de la CCG. La CCG comparte el perfil favorable de tolerancia de otras cefalosporinas de amplio espectro que se administran por vía intravenosa. Tiene mínimos efectos sobre los sistemas gastrointestinal, cardiovascular y el sistema nervioso central. En los estudios realizados, la CCG generalmente ha demostrado ser bien tolerada, sin diferencias significativas con los fármacos comparativos. (62)

En un total de 3,403 pacientes tratados con CCG durante los estudios de Fase II y Fase III, en 387 pacientes (12.5%) se reportaron eventos adversos que se consideraron "posiblemente relacionados" con CCG. (67)

Este porcentaje fue similar al valor de 13.7% reportado con los agentes comparativos.

Efectos adversos que se presentaron en 1% o más de los pacientes tratados con CCG. (75)

Efectos desfavorables	Incidencia
Diarrea	4.9%
Erupciones	4.1%
Náuseas	3.7%
Flebitis superficial	3.2%
Cefalea	2.3%
Tromboflebitis	2.3%
Vómitos	2.0%
Reacción en el sitio de la inyección	1.5%
Alteración del gusto	1.3%
Fiebre	1.0%
Vértigo	1.0%
Estreñimiento	1.0%
Dolor abdominal	1.0%

La tabla muestra todos los eventos adversos que se presentaron en 1% ó más de los pacientes tratados con CCG. El patrón de los eventos fue el habitualmente observado con otras cefalosporinas de amplio espectro y fue independiente de la dosis total administrada o la duración del tratamiento. (75)

La CCG no produce una "reacción tipo disulfiram" en los pacientes que consumen alcohol, ni tampoco afecta negativamente el metabolismo del alcohol. Asimismo, no se han observado alteraciones en los mecanismos de coagulación de la sangre. (74)

Posología.- La posología habitual de la CCG es de 1 a 2g cada 12 horas. La dosis exacta y la duración del tratamiento depende de la severidad de la infección, de la sensibilidad de los patógenos, del estado del paciente y así como de su función renal. (73)

A menos que presenten deterioro renal, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. (67)

Recomendaciones posológicas de CCG para el tratamiento de pacientes con función renal normal.

En casos muy graves de infecciones de las vías urinarias y de la piel o de tejidos blandos, la dosis unitaria puede ser aumentada 2g bid. (69)

En los pacientes con deterioro de la función renal, la dosis de CCG debe ser reducida después de una dosis inicial, para compensar su excreción más lenta. (67)

Ajuste de la dosis de CCG en los pacientes con deterioro de la función renal. (67)

Reconstitución.- Igual que cualquier inyección intravenosa, la Cefpiroma requiere cierto grado de cuidado en su reconstitución y administración. Al ser reconstituida, la cefpiroma produce una pequeña cantidad de efervescencia. Una solución reconstituida de cefpiroma debe inclinarse suavemente de un lado a otro durante aproximadamente un minuto para asegurar que se disuelva completamente.

Inyección intravenosa.- El contenido reconstituido de un frasco-ampula debe ser inyectado durante 2-5 minutos directamente en una vena o en la sección distal de un tubo de infusión pinzado.

Contenido de sodio. Cada gramo de Cefpiroma contiene 108 mg (4.7 Meq) de sodio.

Combinación con otros fármacos. No se han observado interacciones medicamentosas con la Cefpiroma, lo cual indica que podría combinarse con otros compuestos si es necesario. Se ha demostrado in vitro que la combinación de Cefpiroma con un aminoglucósido es sinérgica. Aunque no hay evidencia de que la Cefpiroma afecte desfavorablemente la función renal en dosis terapéuticas normales, se deben aplicar las

precauciones usuales en lo que respecta a la combinación de una cefalosporina con un aminoglucósido.

La Cefpiroma es estable y físicamente compatible en una mezcla 1:1 con los siguientes fármacos de uso común.

amikacina*	clindamicina	fluconazol
aminofilina	ciclosporina	gentamicina
anfotericina B	dexametasona	metronidazol
cefazolina	dopamina	ranitidina
cimetidina	epinefrina	vancomicina

*Igual que con otras cefalosporinas, no deben administrarse aminoglucósidos y Cefpiroma juntos en el mismo frasco ampula.

Contraindicaciones y precauciones especiales.

Contraindicaciones. La Cefpiroma está absolutamente contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad conocida a las cefalosporinas. Existe una pequeña posibilidad de sensibilidad cruzada en los pacientes hipersensibles a las penicilinas. Los fármacos que inhiben el peristaltismo están contraindicados. La Cefpiroma no debe administrarse en soluciones de bicarbonato de sodio.

Advertencias y precauciones especiales. Se requiere monitoreo de la función renal cuando se administra Cefpiroma junto con aminoglucósidos o diuréticos del asa.

Reacciones secundarias y adversas.- Ocasionalmente se observa diarrea intensa y persistente durante el tratamiento con antibiótico de varias clases. Esta diarrea podría ser sintoma de colitis pseudomembranosa, una rara complicación con las cefalosporinas.

Si se diagnostica colitis pseudomembranosa, el tratamiento con Cefpiroma debe ser discontinuado inmediatamente y debe instaurarse antibioticoterapia específica (por ejemplo, vancomicina o metranidazol).

La Cefpiroma es un nuevo fármaco y la inocuidad de su uso en el embarazo o durante la lactancia no ha sido evaluada.

Determinación del alcaramiento de creatinina. Cefpiroma, igual que otras cefalosporinas, reacciona con el picrato, el reactivo utilizado en el método de Jaffé para la determinación de la creatinina sérica. Por lo tanto, algunas veces se obtienen valores elevados de creatinina que son falsos. El efecto declina rápidamente con el tiempo después de la dosis y no hay interferencia con otros métodos de determinación de la creatinina, tales como el método enzimático.

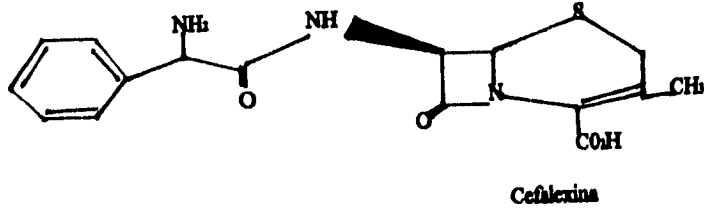
Si no se dispone de otro método diferente al del picrato, la medicación exacta de la creatinina sérica puede realizarse tomando las muestras de sangre para la prueba inmediatamente antes de la siguiente dosis a administrar de Cefpiroma, cuando la concentración del fármaco es suficientemente baja para no interferir con la prueba.

Efecto de la Cefpiroma sobre las determinaciones de creatinina sérica.

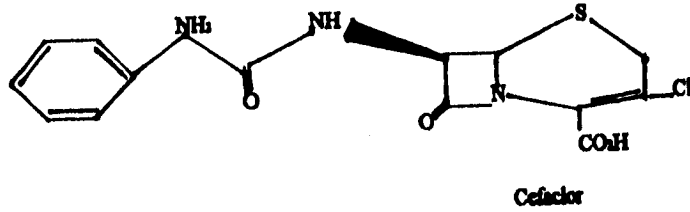
Mecanismo de acción. La Cefpiroma penetra rápidamente a través de la pared celular de las bacterias gramnegativas, es estable contra una extensa variedad de beta-lactamasas medidas por plásmidos o codificadas cromosómicamente, tiene una débil afinidad por las beta-lactamasas, y tiene una actividad bactericida al unirse a las proteínas fijadoras de penicilina y de este modo, modifica la estructura de la pared celular bacteriana.

Relación estructura-química actividad

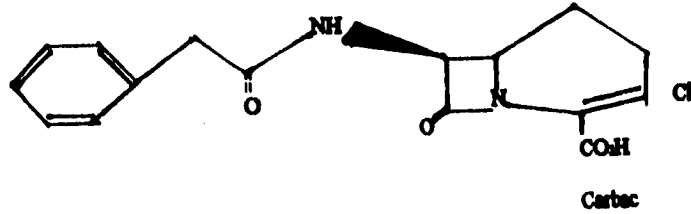
Cefalosporina 1a. generación (29)



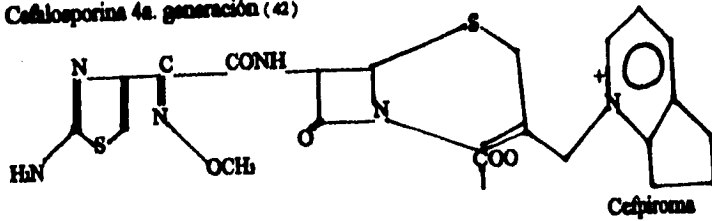
Cefalosporina 2a. generación (29)



Cefalosporina 3a. generación (31)



Cefalosporina 4a. generación (42)



ANALISIS DE LA BIBLIOGRAFIA

EST. SALUD
ICONS
R. C. BIBLIOTECA

Con el objeto de identificar y localizar los artículos y estudios en la lengua inglesa relativos a los antibióticos beta-lactámicos de cuarta generación, que pudieran ser importantes para nuestra revisión, investigamos en la base de datos bibliográficos MEDLINE, de diferentes hospitales privados como el Hospital ABC, LOS ANGELES, CENTRO MEDICO, SIGLO XXI Y HOSPITAL LA RAZA; y algunos laboratorios tales como PROMECO, SYNTEX-ROCHE SQUIBB Y GLAXO, desde 1967, hasta 1994. Utilizando las palabras clave "Antibióticos beta-lactámicos y nuevas Cefalosporinas". Identificamos artículos adicionales en las listas de citas bibliográficas de los artículos localizados.

De esta forma encontramos una serie de artículos relativos a la asociación entre beta-lactámicos y beta-lactamasas. Los artículos seleccionados para su inclusión en esta revisión fueron aquellos en los que se proporcionaban una visión global de los temas seleccionados y en los que se presentaban datos que podían estar relacionados los antibióticos beta-lactámicos de cuarta generación y/o antecesores.

CONCLUSIONES

Uno de los principales problemas que se ha planteado en las décadas recientes para el tratamiento de las infecciones hospitalarias ha sido la creciente resistencia a los antibióticos beta-lactámicos por parte de las bacterias.

El desarrollo de resistencia generalmente ha estado asociado con el uso discriminado y a veces indiscriminado de los agentes antimicrobianos. Además la resistencia a los antibióticos beta-lactámicos por parte de los estafilococos ha sido un problema desde su introducción inicial. Las beta-lactamasas se encontraron en *Escherichia coli* en 1940.

Ahora hay una creciente toma de conciencia acerca de que la resistencia por beta-lactamasas ha aumentado su significación clínica. A medida que la resistencia se hace más prevalente y los microorganismos involucrados más numerosos, se fue incrementando el impacto de estos en el ambiente hospitalario donde los médicos se ven constantemente cada vez más forzados a revisar y cambiar sus políticas de prescripción de antibióticos.

La introducción de las nuevas generaciones de beta-lactámicos ha dado como resultado la aparición de un serio problema dado que las bacterias productoras de beta-lactamasas son capaces de resistir la terapéutica antibacteriana en curso. Estas logran este objetivo a través de su capacidad de desarrollar resistencia y transferirla rápidamente a otro microorganismo del mismo o de distinto género, y también por desarrollo de resistencia cruzada a otros beta-lactámicos.

Recientemente han aparecido muchos antibióticos nuevos y existen otros que ya se encuentran en diferentes fases de desarrollo, con la única finalidad de vencer la resistencia bacteriana que los microorganismos han creado frente a fármacos que fueron usados con anterioridad. Las bacterias pueden hacerse rápidamente resistentes por lo que es muy importante tener prudencia al administrar fármacos beta-lactámicos; se debe tener siempre una justificación al indicarlos principalmente cuando estos son tóxicos, ya que requieren

una administración menos frecuente, otro factor digno de tenerse en cuenta es el costo del tratamiento.

Todos los antibióticos beta-lactámicos facilitan el crecimiento de las bacterias resistentes debido a la destrucción de las bacterias susceptibles. La resistencia puede estar medida por mutaciones cromosómicas, o por la presencia de ADN extracromosómico, conocida también como resistencia por plásmidos.

Son numerosos los compuestos utilizados para el tratamiento de pacientes con infecciones graves que pongan en peligro su vida, sin embargo, no existe un solo agente que por si mismo combine todos los atributos del antimicrobiano ideal. No obstante, los beta-lactámicos de cuarta generación poseen propiedades químicas únicas, siendo lo suficientemente diferentes a los antibióticos beta-lactámicos antecesores, atributo que les permite integrar una nueva era de los quimioterápicos modernos.

BIBLIOGRAFIA

1. Schatz A., Bugie E., and Waksman S.A. Streptomycina substance exhibiting antibiotic activity against grampositive and gramnegative bacteria. Proc. Soc. exp Biol. Med., 1944; 709.
2. Symposium (varius authors) Mode of action of antibiotics on microbial walls and membranes (Salton, M:R.J. and Tomasz A., eds) Ann N.Y Acad. Sci., 1974;235: 1-620.
3. Watanabet. Infectios drug resistance in bacteria. New. Engl., J.Med., 1966: 275 88,8-894.
4. Davies J. Brzezinska M; and Benveniste, R.R. factors; biochemical mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics. Ann N.Y. Acad Sci., 1974 182: 226-233
5. Weinstein L. and Weinstein A J The pathophysiology and pathoanatomy of reactions to antimicrobial agents. Adv. intern. Med., 1974: 19:109-134.
6. Weinstein L, and Dalton A.C. Just determinants of response to antimicrobial agents. New Engl. J. Med. , 1968; 279: 467-473,524-531,580-588.
7. Mc. Craken, G.H., Jr. Pharmacological basis for antimicrobial therapy in newborn infants . Am. J. Dis Child., 1974; 128:407-419.
8. Kunin. CM, and Finland, M. Persistence of antibiotics in blood of patients with acute renal failure. III. Penicillin, streptomycin, erithromycin and kanamycin. J. clin Invest., 1959; 38: 1509-1519.
9. Flynn, E. H (de) Cephalosporins and Penicillins: Chemistry and Biology Academic Press, Inc., New York, 1972.
10. Blumberg, P.M., and Strominger. J.L., Interaction of penicillin with the bacterial cell; penicillin with the bacterial cell; penicillin binding proteins and penicillin-sensitive enzymes. Bact. Rev 1974; 38: 291-335.

11. Strominger, J.L. The action of penicillin and other antibiotics on bacterial wall synthesis. *Johns Hopkins med. J.*, 1973; 133:63-81.
12. Park J. T. and Strominger, J. Y. Mode of action of penicillin *Science* 1960; 125: 99-101.
13. Yoshimura F. and J. Nikaïdo *Antimicrob, Agents Chemother*, 1982; 152: 636-642.
14. Thatcher, *Nature*, 1975; 255-256.
15. Bush K and Sykes R. B., *J. Antimicrob Chemother*, 1983; 11: 97-107.
16. Atkinson B.A. *Antibiotics in Laboratory Medicine*, Baltimore Williams and Wilkins, 1980,619-621.
17. Philpott Howard L. and J.D. Williams, *Brit. Med. J.*, 1982;284: 1597-1599.
18. Scheifele D.W., *Can. Med. Assoc. J.*, 197;121: 198-202.
19. Jokipii L. and Jokipii A.M.M., *J. Antimicrob Chemother*, 1980; 6: 623-631.
20. Beal S., Plowman D. *Lancet*, 1980;1: 279-280.
21. Langmaack H. in Nelson J. D. and Grass, C. (eds): *Current Chemotherapy and Infections Disease: Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington, American Society for Microbiology, 1980, pp 716-718.
22. Richmon M.H. and Sykes R.B., *Adv. Microb. Physiol.*, 1973; 9: 31-38.
23. Sykes R. B. and Matthew M., *J. Antimicrob Chemother.*, 1976; 2: 115-157.
24. Conference (various authors.) *Cephalosporins. Postgrad. Med. J.*, 1970; 46, Suppl. 3-159.
25. Griffith, R. S., and Black, H.R. *Chepalixin. Med. Clins N. Am.* 1970;54:1229-1244.
26. Mandell, G. L. *Cephaloridine. Ann. intern. Med.* 1973;79:561-565.

27. Weinstein, L., and Kaplan, K. The cephalosporins. Microbiological, chemical and pharmacological properties and use in chemotherapy of infection. *Ann. intern. Med.*, 1970;72: 729-739.
28. Abraham, EP. Cephalosporins 1945-1986. *Drugs* 34 (Suppl. 2) : 1-14, 1987.
29. Elks J. Appendix I. Structural formulae and nomenclature of the cephalosporin antibiotics. *Drugs* (Suppl. 2) : 240-246, 1987.
30. Elks J. Appendix II Cephalosporins under development. *Drugs* 34 (Suppl.2): 247-252, 1987.
31. New. H.C. Third-generation cephalosporins: safety profile after 10 years of clinical use. *J. Clin Pharmacol* 1990; 30: 396-403.
32. Wise R. Andrews J.M. Cross Cetal The antimicrobial activity of. ceftirome, a new cephalosporin. *J. Antimicrob Chemother* 1985; 15: 449-456.
33. Seibert G. Klesel N, Limbert Met. al. HR810, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Arzneimittel Forsch Drug Res.* 1983; 33.
34. Bellido F. Pechere JC, Hancock REW. Reevaluation of the factors involved in the efficacy of new beta-lactams against *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:73-78.
35. Nikaïdo H, Liu W. Rosenberg EY. Outer membrane permeability and beta-lactamase stability of zwitterionic cepheps containing methoxyimino substituents. 29th Interscience Conference Antimicrobial Agents Chemother (ICAAC), Houston (Sep 1989). In:Program and Abstracts, 1989: 763.
36. Nikaïdo H, Liu W. Rosenberg EY. Outer membrane permeability and beta-lactamase stability of dipolar ionic cephalosporins containing methoxyimino substituents. *Antimicrob Agents Chemother* 1990, 34: 337-342.
37. Sanders CC. Beta-lactamases of gram-negative bacteria: New challenges for new drugs. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1089-1099.

38. Jacoby GA, Carreras Y. Activities of beta-lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 858-862.
39. Murray Pr, Niles AC In vitro activity of cefpirome (HR810) against antibiotic resistant Gram-positive and Gram-negative bacteria including organism with inducible resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986; 4: 53-63.
40. Kobayashi S, Arai S, Hayashi S, Fujimoto K. Beta-lactamase stability of cefpirome (HR810), a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 713-718.
41. Stobberingh EE, Houben A.W. Inducing capacity and selection of resistant variants of cefpirome (HR810) in comparison with other beta-lactam compounds.
42. Jones RN, Pfaller MA, Allen SD, Gerlach EH, Fuchs PC, Aldridge KE. Antimicrobial activity of cefpirome: An update compared to five third-generation cephalosporins against nearly 6000 recent clinical isolates from five medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991, 14: 361-364.
43. Aria S, Kobayashi S, Hayashi S. In vitro antimicrobial activity of cefpirome, a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum *Jpn J Antibiotics* 1987; 40 (5).
44. Klese N, Limbert M, Schrinner E et al. Chemotherapeutic properties of the new cephalosporin antibiotic HR810 with gentamicin and amikacin against multiresistant pathogens *J. Antibiot* 1984; 37: 929-930.
45. Chin NY, Neu HC Synergy of new C3 substituted cephalosporins and tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas cepacia*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989; 12: 343-349.
46. Mitsukude M, Inoue M, Mitsuhashi S. In vitro and in vivo antibacterial activity of the new semisynthetic cephalosporin cefpirome. *Arzneimittel Forsch Drug Res* 1989; 39: 26-30.

47. Maass L, Malerczyk V, Verho M. Pharmacokinetics of cefpirome (HR810), a new cephalosporin derivative administered intramuscularly and intravenously to healthy volunteers. *Infection* 1987; 15: 207-210.
48. Kavi J, Andrews JM, Ashby JP, Hillman G, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of cefpirome, a new cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 1988, 22: 911-916.
49. Malerczyk V, Maass L, Verho M, Hajdu P, Klesel N, Rangoowna R. Single and multiple dose pharmacokinetics of intravenous cefpirome (HR810), a novel cephalosporins derivate. *Infection* 1987;15: 211-214.
50. Wilson WR. The role of animal models as predictors of the clinical efficacy of extended spectrum cephalosporins. (Abs.) 8th MCC Athens, May 1992.
51. Fremaux A, Sissia G, Rosenbaum M, Geslin P. In vitro activity of cefpirome (HR810), a new parenteral cephalosporin, against penicillin susceptible and resistant pneumococci, 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1992. Abstract 1020.
52. Hancock REW, Bellido F. Factors involved in the enhanced efficacy against Gram-negative bacteria of fourth generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 (Suppl A): 1- 6.
53. Yoshimura F, Nikaido H. Diffusion of beta-lactam antibiotics through porin channels of *Escherichia coli* K-12. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27 (1): 84-92.
54. Pucc Mj, Boice-Sowek J, Kessler RE, Dougherty TJ. Comparison of cefepime, cefpirome, and cefaclidine binding affinities for penicillin-binding proteins in *Escherichia coli* K-12 and *Pseudomonas aeruginosa* SC8329. *Antimicrob Agents Chemother* 1991, 35:2312-2317.

55. Eng. RHK, Cherubin CE, Smith et al. In vitro and in vivo activity of cefpirome (HR810) against methicillin- susceptible and resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23: 373-381.
56. Bakthiar M Selwyn S. Beta-lactamase stability and antibacterial activity of cefpirome alone and in combination with other antibiotics. *Drugs Exptl Clin Res* 1989;15: 477-482.
57. Valdes JM, Baltch AL, Smiath RP, Ritz WJ. In-vitro susceptibilities of Gram-positive bacteria to cefpirome, vancomycin, isepamicin and gentamicin singly and in combination. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 855-857.
58. Seibert G, Isert D, Klesel N, Limbert M, Markus A, Schrinner E. The in-vitro antibacterial activity of a combination of cefpirome of ce foperazone with vancomycin against enterococci and *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 (Suppl A): 25-30.
59. Raizes EG, Cantey JR. In vitro activity of cefpirome compared with that of other agents. *J. Antimicrob Chemother* 1988, 21: 177-181.
60. Piddock UV, Traynor EA, Griggs DJ. Activity of cefpirome combined with beta-lactamase inhibitors and affinity for the penicillin-binding proteins of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur. J Clin Microbial Infect Dis* 1992;4: 364-371.
61. Rouse MS, Tallan BM, Henry NK, Steckelberg JM, Wilson W. Animal models as predictors of outcome of therapy with broad-spectrum cephalosporins. *J antimicrob Chemother* 1992;29 (Suppl A): 39-45.
62. Isert D, Klesel N, Limbert M, Markus A, Seibert G, Schrinner E. Pharmacokinetics of cefpirome administered intravenously or intramuscularly to rats and dogs. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 (Suppl A): 31-38.

63. Klesel N, Isert D, Limbert M, Seibert G, Winkler Y, Schrunner E. Comparative effects of cefpirome (HR810) and other cephalosporins on experimentally induced pneumonia in mice. *J Antibiot* 1986;39: 971-977.
64. Badian M, Malerczyk V, Collins JD, Dixon GT, Verho M, Eckert HG. Safety tolerance and pharmacokinetics of 2., og cefpirome (HR 810N) after single and multiple dosing. *Chemotherapy* 1988; 34: 367-373.
65. Meyer BH, Mueller FD, Luus HG et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of cefpirome administered intramuscularly to healthy subjects. *J. Antimicrob Chemother* 1992; 29 (Suppl A): 63-70.
66. Maass L, Malerczyk V, Verho M, Hajdu P, Seeger K, Klesel N. Dose linearity testing of intravenous cefpirome (HR810), a novel cephalosporin derivative *Infection* 1987;15: 202-206.
67. Knothe H, Schaefer V, Sammann A, Badian M, Shah PM. Influence of cefpirome on pharyngeal and faecal flora after single and multiple intravenous administrations of cefpirome to healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1992, 29 (Suppl A): 81-86.
68. Wilcox MH, Pithie A, Smith G, Moreland TA, Davey PG, Finch RG. Relationship between cefpirome clearance, serum creatinine, weight and age in patients treated for infection. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 291-299.
69. Norrby RS et al. Cefpirome versus ceftazidime in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 (Suppl A): 95- 104.
70. Schaefer V, Shah PM, Doerr HW et al. In vitro activity of cefpirome against isolates from patients with urinary tract, lower respiratory and wound infections. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 (Suppl A): 7 -12.
71. Baldwin DR, Maxwell SRJ, Honeyborne D, Andrews JM, Ashby JP, Wise R. The penetration of cefpirome into the potential sites of pulmonary infection. *J Antimicrob Chemother* 1999; 28: 79-86.

72. Allen I. Jr. Stiles ML. Physical chemical stability and compatibility studies of cefpirome. *American Journal of Hospital Pharmacy*, in press.
73. Norrby SR, Dotevall L. Eriksson M et al. Efficacy and safety of cefpirome (HR810) *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 541-547.
74. Lassman HB, Hubbard JW, Chen BL, Puri SK, Lack of interaction between cefpirome and alcohol. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 (Suppl A) 47-50.
75. UK Intensive Care Study Group through Geddes A, Hannington J, Malik A. Efficacy and tolerance cefpirome (HR810) in the treatment of severe infections in patients in intensive care. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1992. Abstract 1574.